DOCTORAT UNIVERSITAIRE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1933 N° 20

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Nissen Osias BERNSTEIN

né le 10 novembre 1904 à Jezierna (Pologne)

Ancien externe des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Les données actuelles sur le liquide céphalo-rachidien.

(Revue des caractéristiques cliniques et chimiques; recherches sur quelques propriétés physico-chimiques et sérologiques).

Président : M. MERKLEN, Professeur

STRASBOURG

IMPRIMERIE SCHWARTZ

1933

DOCTORAT UNIVERSITAIRE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1933 N° 20

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Nissen Osias BERNSTEIN

né le 10 novembre 1904 à Jezierna (Pologne)

Ancien externe des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Les données actuelles sur le liquide céphalo-rachidien.

(Revue des caractéristiques cliniques et chimiques; recherches sur quelques propriétés physico-chimiques et sérologiques).

Président : M. MERKLEN, Professeur

STRASBOURG

IMPRIMERIE SCHWARTZ

1933

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. MERKLEN ✻ ✪ I.
Assesseur	NICLOUX ✻ ✪ I.

Professeurs

Embryologie	MM. ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique	VLES ✻ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	BORREL C. ✻ ✪ I.
Médecine légale	CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.
Clinique médicale	MERKLEN ✻ ✪ I.
	AMBARD ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale	SORREL ✻
	STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	WEILL ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRE ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✻ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BLUM (Paul) O. ✻ ✪ I.

Professeurs sans chaire:

MM. ARON Max ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.
MM. FONTES ✪ A.
GERY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés:

MM. BENOIT ✪ A.
GELMA ✪ I.
GUNSETT ✻ ✪ A.
HANNS ✻ ✪ A.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER
KELLER ✪ I.
MM. KREIS ✪ A.
LARROUSSE ✪ A.
REISS
SIMON ✻ ✪ A.
SIMONIN ✻ ✪ A.
VAUCHER ✻ ✪ A.
WEISS A.

Chargés d'un cours complémentaire:

MM. MEYER M. ✪ A., ROEDERER

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

A mes chers parents

A mes frères et sœurs

Meis et Amicis

A Monsieur le Professeur P. MERKLEN,
Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

A mon Maître, Monsieur le Professeur F. VLES,
Directeur de l'Institut de Physique Biologique

grande reconnaissance et admiration

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de Strasbourg.

Préface

Dans ce travail nous allons donner un exposé de méthodes et de recherches, effectuées sur le liquide céphalo-rachidien, durant notre séjour à l'Institut de Physique biologique. Au cours de recherches sur les sérums de cancéreux et de tuberculeux, notre Maître, M. Vlès, nous a suggéré l'idée d'étudier le liquide céphalo-rachidien à l'aide des méthodes et des techniques nouvelles, pratiquées et perfectionnées dans son laboratoire. Nous avons examiné une cinquantaine de liquides céphalo-rachidiens divers, normaux et pathologiques, par la méthode des courbes de neutralisation et de coefficient-tampon, par la cataphorèse, et par la recherche du pouvoir alexique et du pouvoir hémolytique.

Dans une première partie de notre travail, nous résumerons nos connaissances actuelles sur le liquide normal et pathologique; dans une seconde nous exposerons nos recherches personnelles, les techniques employées et les résultats obtenus.

Je remercie M. le Professeur Merklen, Doyen de la Faculté de Médecine, de l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de ma thèse.

Je tiens ici à exprimer mes remerciements les plus sincères et mon plus profond respect, à mon Maître, M. le Professeur F. Vlès, Directeur de l'Institut de Physique biologique, qui m'a accueilli dans son laboratoire et m'a entouré de soins paternels. Pendant tout mon séjour au laboratoire, il n'a cessé de m'aider et de me prodiguer ses conseils précieux. Il peut être assuré de ma reconnaissance, de mon dévouement et de ma grande admiration.

Je remercie MM. les Professeurs, Directeurs des Cliniques médicales, chirurgicales et neurologique et spécialement M. le Professeur Pfersdorff, Directeur de la Clinique psychiatrique, et leurs internes, pour la bonté qu'ils ont eue de mettre à ma disposition les échantillons de liquide céphalo-rachidien et les observations des malades correspondants.

Je dois une gratitude particulière à Mlle Gex, assistante à la Faculté de Médecine, qui nous a initié aux techniques du laboratoire et n'a jamais manqué d'occasion pour nous rendre service. Il me reste à remercier M. le Professeur agrégé P. Reiss, Mlle G. Achard, Mlle L. Meyer et tous mes camarades du laboratoire pour l'amitié et l'accueil que j'ai trouvés auprès d'eux.

Introduction

La ponction lombaire, pratiquée pour la première fois par QUINCKE (1) [1]) en 1891, a attiré l'attention du monde médical sur le liquide, appelée liquide céphalo-rachidien, qui baigne le cerveau et la moelle épinière. Son existence avait été constatée pour la première fois par VALSALVA, chez le chien; peu de temps après CONTUGNO, en 1748, le trouva chez les poissons et reptiles. WHYTT fit un pas en avant en décrivant chez l'homme un exsudat séreux qui enveloppe le cerveau au cours de la méningite tuberculeuse. MAGENDIE donna le premier, en 1822, une description exacte chez l'homme de l'espace sous-arachnoïdien et du liquide qui y est contenu. Il admit aussi le rôle surtout mécanique de ce liquide qui devait protéger le cerveau contre les chocs. ESSEX WYNTER imagina en 1891 une méthode assez compliquée pour draîner le liquide de l'espace sous-arachnoïdien en vue de soulager les malades atteints de méningite tuberculeuse, mais il n'eut pas l'idée de l'étudier. Ce mérite revient à QUINCKE qui, par sa ponction lombaire, a montré le chemin aux futurs chercheurs et insisté sur l'intérêt thérapeutique que cette ponction peut avoir dans le traitement des méningites aiguës. A la suite de la découverte de QUINCKE, divers auteurs, dans différents pays, ont commencé l'étude du liquide céphalo-rachidien. En 1901 parut la publication de WIDAL, SICARD et RAVAUT (2) sur les modifications spéciales du liquide au cours de l'atteinte syphilitique des méninges. Depuis ce temps les communications sur le liquide céphalo-rachidien se sont multipliées d'année en année. Les recherches se sont poursuivies principalement dans deux directions: l'une chimique, par la détermination de la quantité des protides totaux et des globulines en particulier dans le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique, ainsi que par celles d'autres constituants, chlorures, phosphates, sucre, etc. Ici il faut citer l'œuvre fondamentale de MESTREZAT (3) publiée dans sa thèse de 1911, où il nous a fourni des données exactes sur la composition du liquide normal et de certains liquides pathologiques. L'autre direction, cytologique et bactériologique, s'est orientée vers la recherche

---

1) Bibliographie à la fin du mémoire.

du nombre des cellules par centimètre-cube et des microbes du liquide normal et pathologique.

L'étude physico-chimique du liquide céphalo-rachidien, à part des réactions colloïdales dont on a, depuis la découverte de la réaction de Wassermann, imaginé un grand nombre et qui servent surtout à diagnostiquer la syphilis, a été au début beaucoup moins poussée. En 1904, Fuchs et Rosenthal (4) ont mesuré la conductivité et l'abaissement cryoscopique du liquide dans les diverses affections du système nerveux. Le pH du liquide normal et pathologique a été étudié par Levinson (1917) (5), Ylpö (1918) (6), Parsons et Schearer (1920) (7), Kl. Meier (1921) (8), Schæffer et Schmidt (1925) (9) et d'autres auteurs. T. Shinoya en 1924 (10), après lui Veraguth et G. Opitz (1925) (11), Jacobi et Damianovitch, Skinner, Winkler et d'autres encore ont essayé d'appliquer la spectrophotographie ultraviolette à l'étude du liquide cérébrospinal dans différents états avec des résultats assez heureux. Dernièrement des auteurs comme Gellhorn, Walter, Leipold, Stary, Kral, Winternitz et d'autres (cités *in* Kafka) (12) ont essayé par des moyens physico-chimiques d'éclaircir l'origine du liquide et le problème de la perméabilité hémato-méningée. En comparant les cations et les anions du liquide avec ceux du sérum, Stary, Kral et Winternitz (13) arrivent à la conclusion que les lois chimiques et physico-chimiques seules ne sont pas capables d'expliquer le rapport disproportionné qui existe entre certains cations du liquide et ceux du sérum, par exemple le rapport du potassium et du magnésium. Certains de ces auteurs comme Gellhorn font entrer dans le problème de la perméabilité hémato-méningée des facteurs biologiques «vitaux» que l'on ne connaît pas encore, pour expliquer les changements constatés dans la composition de certains liquides pathologiques.

La plupart des recherches sur la modification du liquide sont relatives aux diverses affections du système nerveux. Cependant si on considère le liquide céphalo-rachidien comme un dérivé du sérum sanguin, simplifié par dialyse, ultrafiltration ou un autre mécanisme compliqué, on peut supposer que diverses autres affections de l'organisme doivent pouvoir provoquer secondairement des répercussions physico-chimiques ou autres dans le liquide. Pour les mettre en évidence, nous avons tenté d'étudier par la méthode des courbes

de neutralisation et par la méthode des cataphorèses le liquide céphalo-rachidien dans des états pathologiques divers. Avant d'entrer dans l'exposé de nos recherches personnnelles, nous allons donner un résumé des connaissances actuelles sur la composition du liquide céphalo-rachidien normal et pathologique, puisées en grande partie dans les publications de Kafka, et en particulier dans son livre «Die Zerebrospinalflüssigkeit» de 1930.

PREMIÈRE PARTIE

Premier Chapitre

LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN NORMAL ET SES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Définition d'un liquide normal. — Comme normal il faut considérer le liquide qui provient d'un sujet indemne d'une affection organique ou psychique. Parmi les normaux, il faut faire encore une sélection, car les dernières recherches ont montré que certains états physiologiques comme la grossesse, la menstruation, peuvent donner des modifications du liquide. Dans l'état actuel de la science où presque chaque jour apporte de nouvelles méthodes d'investigations, il est possible que les données valables aujourd'hui ne le soient plus dans l'avenir. Sous cette réserve nous résumons les données actuellement admises pour le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique.

Caractères généraux. — Le liquide céphalo-rachidien normal est une solution limpide, eau de roche, sécrétée au niveau des plexus choroïdes, et contenue dans un espace clos, qui lui-même est constitué par des membranes méningées. Ce liquide baignant le cerveau, la moelle et certains nerfs près de leur origine, circule, se résorbe et se renouvelle 6 à 7 fois en 24 heures. Il exerce sur les parois de ses enveloppes une certaine pression, variable avec la position du sujet et avec le point de l'axe cérébrospinal où on fait la ponction. En position couchée, la pression mesurée au manomètre Claude oscille entre 12—15 cm H^2O pour la région lombaire et la fosse bulbo-cérébelleuse, entre 7—10 pour les ventricules. L'inhalation de nitrite d'amyle ou la compression des jugulaires augmentent sa pression jusqu'à 25 et 30 dans l'espace sous-arachnoïdien, et de 20—35 dans les ventricules. En position verticale, assise ou debout, la tension du liquide est nulle aux ventricules, peu élevée dans la fosse bulbo-cérébelleuse et de 25—40 dans la région lombaire.

Propriétés physiques et physico-chimiques. — Le liquide céphalo-rachidien normal est un liquide pauvre en cellules

dont le nombre peut varier en moyenne entre 1—3 par centimètre cube et dont l'origine n'est pas encore élucidée. Son poids spécifique est 1,007 (en moyenne). Sa température est de 0°5 supérieure à la température rectale, son abaissement cryoscopique est de 0°56, sa conductivité électrique est de 1.10^{-2} à $1{,}30.10^{-2}$, et son indice de réfraction d'après Jacobowsky 1,335. La viscosité du liquide est 1,048 (Levinson) et sa tension superficielle 50 dynes. Le pH du liquide prélevé sous paraffine et immédiatement mesuré varie beaucoup avec les auteurs. Ylpö trouva chez les enfants des valeurs allant jusqu'à 8,1. En moyenne le pH du liquide normal varie entre 7,2 et 7,9. La réserve alcaline, mesurée par le volume de CO^2, est égale à 51—58 vol.

Propriétés chimiques. — La teneur en sodium d'après Kral, Stary et Winternitz (13) est de 295 mg %, en potassium de 11,7 mg (inférieur au taux sanguin), en magnésium de 2,7 mg (supérieur au taux sanguin), en calcium de 6,07 mg. La teneur en chlorure de sodium est de 720—750 mg %. Osborne a trouvé aussi dans le liquide normal 0,018 mg % d'iode en dehors d'un apport extérieur de ce dernier. On cite aussi la présence de traces de brome, qui doit manquer dans la folie maniaque et dans certaines autres affections psychiques. Le phosphore total est de 1,8 mg % dont le phosphore organique constitue 1,0—1,6 mg %. La teneur en soufre d'après Haurowitz (14) est de 1,1 mg %. Mestrezat a trouvé 8—9 mg % de sulfates et 2 mg % de fer. L'azote total constitue en moyenne 20 mg % dont 11—19 mg d'azote non protéique. L'urée représente 10 mg % avec le procédé de Fontecilla et Sepulveda (15); Mestrezat indique 18,6 mg. L'azote aminé est de 1,2—2,0 mg %, l'azote de la créatine 0,93—1,4 mg %, de la créatinine 0,5—2,2 mg %. L'acide urique d'après Bernhardt (16) comprend à 0,3—4,8 mg %. La teneur en ammoniaque d'après Riebeling est de 0,097 mg %; ce taux doit augmenter rapidement, si le liquide est examiné plus ou moins longtemps après la prise. Les protides totaux du liquide céphalo-rachidien se trouvent en quantité de 24 mg % dont 20 mg % d'albumine et 4 mg % de globulines, avec un quotient protéique glob /alb. = 0,2 (Kafka). Le liquide soumis à l'action des rayons ultraviolets se trouble et perd une grande partie de ses protides totaux (Kafka); l'albumine serait détruite en très grande partie, tandis que les globulines ne sembleraient que peu touchées. Les peptones et les

albumoses se trouvent en quantité infime. La polypeptidorachie peut varier chez le normal de 0 à 7 mg ‰ exprimé en azote, mais elle augmente considérablement chez les alcooliques (17). La quantité du sucre oscille entre 50—75 mg %. L'acétone et l'acide acétylacétique n'existent pas dans le liquide normal. L'acide lactique a été trouvé à la dose de 8—15 mg % par Gædertz et Wittgenstein (18), le cholestérol à la dose de 0,2—0,3 mg %, la lécithine à la dose de 22 mg % (Mestrezat). On ne trouve pas de choline ni de nucléoprotéïdes. L'aldéhyde acétique à la dose de 1—2 mg % a été trouvé par Thomas et Maftei (19). Thunberg (20), en 1929, a mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien de l'acide citrique dont il évalue le taux à 60 mg %; Nitzescu et Georgescu (21) ont noté 80 mg %.

Les ferments. — Dans le liquide normal, on trouve peu ou pas du tout de ferments. La lipase manque toujours, les oxydases et catalases peuvent exister en très faible quantité. D'après Abderhalden (22), on peut mettre en évidence dans le liquide céphalo-rachidien la présence de ferments de défense qui donnent la réaction d'Abderhalden. Kafka, Meyer et d'autres nient la présence de ces ferments dans le liquide. On y constate quelquefois une faible action antitryptique.

Les hormones. — Trendelenburg (23), en 1924, a signalé dans le liquide céphalo-rachidien normal la présence des hormones du lobe postérieur de l'hypophyse. Collin (24) a constaté histologiquement le passage dans le liquide des produits de la sécrétion hypophysaire. En 1927, Mestrezat et van Caulaert (25) ont retrouvé l'hypophysine postérieure dans le liquide de la ponction haute, mais ils ont constaté son absence dans le liquide lombaire. Dernièrement MM. van Caulaert, Aron et Stahl (26) ont aussi mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien l'existence de la thyréostimuline qui est une des hormones préhypophysaires; MM. Daniel, Crainicianu et Mavrodin (27) nient la présence des hormones de l'antéhypophyse (ils opèrent peut-être avec de trop petites quantités du liquide).

Propriétés sérologiques. — Il n'y a pas de bactériolysines dans le liquide, qui cependant peut exercer une action agglutinante sur des globules rouges de Mouton sensibilisés, comme Kafka (28), Aronowitch (29), Brinkmann (30) l'avaient démontré. Le liquide renfermant beaucoup de leu-

cocytes peut agir comme bactéricide. Normalement le liquide céphalo-rachidien ne renferme pas de précipitines ni d'hémolysines. La sensibilisatrice hémolytique ainsi que le complément y manquent normalement. Néanmoins KAFKA (31), GÖCKEL (32) et BANCHIERI (33) ont montré la présence du chaînon moyen du complément dans le liquide normal.

Les anticorps fixant le complément y font aussi défaut. Les réactions de floculation sont négatives.

Autres propriétés biologiques. — La sédimentation des globules rouges est 30 fois moins rapide dans le liquide que dans le plasma sanguin (d'après HERMAN et HALBER) (34). Le liquide exerce aussi une action inhibitrice sur la phagocytose des globules blancs humains (PLAUT), les spirochètes y sont visiblement immobilisés. A. C. MARIE (35) a montré dernièrement que le liquide céphalo-rachidien conserve le virus rabique ainsi que la toxine tétanique qui y ont été introduits. Il a observé la même propriété avec le dialysat du sérum sanguin, mais non avec de l'eau physiologique. Le liquide normal ne possède pas de propriétés toxiques.

Les variations du liquide normal. — Le liquide céphalo-rachidien des nourrissons et de jeunes enfants a été beaucoup étudié. LEVINSON, ROBERTS et d'autres ont remarqué que le liquide des nouveau-nés présente assez souvent une coloration jaune. ROBERTS considère cette coloration comme physiologique et due à un traumatisme obstétrical. D'après TAUSSIG la quantité du liquide chez le nourrisson est plus grande que chez l'adulte, avec un indice réfractométrique plus élevé chez les enfants. Chez ces derniers le taux des protides totaux est de 33 mg % pour le liquide lombaire, 28 mg % pour celui de la région sous-occipitale et 11 mg % pour le ventriculaire. GROSSMANN et ARCOLI ont aussi remarqué la xanthochromie chez les nouveau-nés. Au cours de la menstruation, on constate les variations suivantes: le sucre est augmenté, les chlorures diminués, la perméabilité méningée semble modifiée.

Au cours de la grossesse, on a vu apparaître de la sensibilisatrice hémolytique; d'autre part le liquide céphalo-rachidien d'une parturiente, injecté dans les veines ou dans le rachis d'une femme enceinte est capable de provoquer chez elle des contractions douloureuses de l'utérus (MEYER) (36). PEREZ trouve normaux chez la femme enceinte l'albumine, les chlorures, l'urée, et le sucre. Certains auteurs ont remarqué

des modifications du liquide normal chez des gens âgés sans tares pathologiques, la quantité du liquide chez le vieillard semble être augmentée. Les races différentes ne présentent pas de différences dans la composition du liquide normal.

Le liquide céphalo-rachidien normal présente encore des variations dans sa composition, suivant les hauteurs différentes sur l'axe cérébro-spinal. Toutes les données citées plus haut se rapportent au liquide lombaire. Le liquide ventriculaire ayant une pression nulle, le sujet étant en position verticale, est pauvre en albumine, exempt de cellules, et de faible concentration, mais très riche en sucre. La quantité d'albumine et le nombre de cellules augmentent au fur et à mesure qu'on descend vers la région lombaire, le taux du sucre au contraire diminue (Riser) (37).

Terminons ce chapitre par quelques mots sur l'origine du liquide céphalo-rachidien. Il est aujourd'hui admis presque unanimement que la source principale de la production du liquide se trouve au niveau des plexus choroïdes qui constituent le substratum anatomique principal de la perméabilité hémato-méningée. Il est probable que les variations physiologiques de la composition du liquide se font au niveau des plexus qui jouent le rôle primordial dans sa régulation. Au cours des processus pathologiques toutes les membranes qui tapissent l'espace sous-arachnoïdien et ventriculaire peuvent devenir le siège de la perméabilité. Celle-ci peut changer sous l'influence de causes générales ou locales. Les causes générales, accompagnées d'une modification de la constitution physico-chimique du sang, peuvent avoir une répercussion sur la composition du liquide céphalo-rachidien par changement du seuil de la perméabilité au niveau du plexus seul ou sur toute l'étendue des membranes de l'espace sous-arachnoïdien; c'est le cas de la glomérulo-néphrite par exemple, où l'azotémie sanguine provoque une élévation de l'urée rachidienne. D'autre part, les irritations locales ou les processus inflammatoires localisés à une partie des méninges sont capables de donner des modifications de la perméabilité hémato-méningée, limitées seulement à l'endroit irrité ou inflammé. Dans tous les cas la question de la barrière hémato-méningée qui occupe beaucoup les chercheurs est encore loin d'être complètement élucidée.

Deuxième Chapitre

LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN PATHOLOGIQUE

Le liquide céphalo-rachidien est une humeur qui, comme le sérum, peut changer de constitution au cours des diverses affections. Il faut distinguer deux catégories de liquides pathologiques: ceux qui accompagnent une affection localisée au système nerveux, et ceux qui dérivent d'une affection extra-nerveuse. Ces derniers ne peuvent pas, ainsi que l'ont fait certains auteurs, être considérés comme normaux, car, bien qu'ils ne présentent pas de modifications macroscopiques ni microscopiques importantes, il semble cependant qu'une analyse plus poussée doive permettre de déceler des répercussions plus ou moins lointaines. Nous allons passer en revue les diverses affections qui peuvent se traduire sur les propriétés du liquide céphalo-rachidien.

A. — Le liquide céphalo-rachidien dans les affections du système nerveux central et de ses enveloppes.

Le liquide de la *méningite aiguë* est un liquide du type inflammatoire caractérisé par plusieurs sortes de modifications: macroscopiques, microscopiques, chimiques, physico-chimiques, etc.

Le liquide céphalo-rachidien inflammatoire peut être clair (cas de méningite tuberculeuse) ou trouble; il peut renfermer en plus des substances qui sont d'origines sanguine (par trouble de la perméabilité), ou locale. Sous le microscope on voit, au début de l'inflammation, une énorme quantité de leucocytes polynucléaires, de cellules endothéliales et d'autres qui dans la forme tuberculeuse ou syphilitique vont se transformer en lymphocytes. La coloration vitale appliquée depuis un certain temps à l'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien donne des résultats très intéressants. Très souvent, on arrive à déceler par simple coloration ou par culture l'agent de la méningite, quand il s'agit des méningocoques dans leurs différentes formes, de pneumocoques ou de staphylocoques. La présence du bacille de Koch est difficile à mettre en évidence sous le microscope, mais la technique de culture de Lœwenstein le décèle facilement. On a aussi

trouvé le bacille typhique, le coli, la bactérie charbonneuse, le bacille de Yersin ou même des champignons. Les protides totaux y sont très augmentés, l'albumine en proportion plus forte que les globulines. Le liquide renferme aussi du fibrinogène et de la fibrine. L'azote aminé et l'azote non protéique sont augmentés. L'abaissement cryoscopique diminue à 0°45, la viscosité est augmentée. Le pH descend jusqu'à 7.04. On trouve une diminution des chlorures jusqu'à 600 mg % (exprimés en NaCl), une légère augmentation de l'urée et de l'acide urique. Le taux du sucre est fortement abaissé (25 mg %), l'acide lactique est au contraire augmenté. On trouve aussi des ferments en plus grande quantité. Certains auteurs ont signalé des bactérioagglutinines et des précipitines. Weil et Kafka (38) ont montré la présence d'un complexe hémolytique dans le liquide méningitique. Ce complexe semble renfermer de l'alexine dont l'origine est probablement sanguine. Le liquide céphalo-rachidien de la *méningite tuberculeuse* présente une série de caractéristiques qui le différencie des autres liquides méningitiques. Dans la méningite tuberculeuse Mestrezat avait déjà remarqué la diminution importante des chlorures jusqu'à 6 gr. ‰ et même au-dessous. Les modifications sont différentes au début de l'affection et à la période d'état: au début il y a polynucléose seule, légère hyperalbuminose avec chlorures normaux; vers le quatrième jour de la maladie la polynucléose se transforme en lymphocytose, l'hypertension rachidienne s'installe et les chlorures diminuent.

Dans la *méningite séreuse*, soit idiopathique, soit secondaire, on trouve une forte tension rachidienne et un liquide clair avec albumine normale sans pléiocytose. La quantité du liquide semble augmentée avec un poids spécifique diminué.

Le liquide céphalo-rachidien au cours des différentes périodes de la *syphilis* a fait l'objet de très nombreuses recherches. Nous nous contentons de citer ici brièvement les principales caractéristiques du liquide au cours des différentes manifestations de la syphilis. Dans la période préhumorale de la syphilis, le liquide ne semble pas être touché. Dans la période posthumorale l'atteinte syphilitique des méninges est fréquemment constatée. Widal, Sicard et Ravaut ont les premiers attiré l'attention sur l'atteinte précoce et discrète des méninges au cours de la période secon-

daire de la syphilis: on y trouve un liquide clair transparent, rarement trouble, avec une pléiocytose constituée surtout par des lymphocytes et une hyperalbuminose discrète. La pression du liquide, les taux des chlorures et du sucre ne sont pas modifiés; parfois le sucre est diminué; les réactions colloïdales deviennent positives (benjoin colloïdal, réaction de Nonne I), ainsi que le Bordet-Wassermann. Ces modifications ne disparaissent pas toujours par le traitement spécifique.

La *syphilis cérébrale* présente des changements dans le liquide qui se distingue nettement de celui de la paralysie générale. Elle se manifeste par une forte pléiocytose, faible réaction de Wassermann, et faibles réactions colloïdales dans le liquide; on trouve aussi une augmentation modérée d'albumine et de globulines avec un quotient protéique glob./alb. relativement bas. Le liquide du *tabès* se rapproche de celui de la paralysie générale, qui présente un liquide bien différencié des autres liquides syphilitiques.

Au cours de la *paralysie générale* non traitée, on trouve un liquide clair, transparent, avec une faible pléiocytose constituée par des lymphocytes. Son pH se trouve entre 7,2-7,9, dans les limites de celui des liquides normaux (Bessemans et Thiry) (39). Les chlorures et le sucre ne sont pas modifiés. Les protides totaux sont augmentés à 60 mg % dont 40 mg % sont formés de globulines et 20 mg % d'albumine, le quotient protéique est 2,0 au lieu de 0,2 chez le normal. La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive, les réactions de floculation aussi. La sensibilisatrice hémolytique est présente, parfois aussi le complément d'après certains auteurs comme Boas et Neve (40). Nous mêmes avons également observé la présence d'alexine en petite quantité dans les liquides paralytiques spécialement examinés à ce point de vue (voir plus loin le pouvoir alexique de certains liquides). Les globulines séparées du liquide paralytique se comportent différemment des autres globulines. L'augmentation considérable des globulines sans augmentation parallèle d'albumine dont la teneur ne varie pas, permet de les considérer comme d'origine endogène provenant du système nerveux central.

La malariathérapie provoque des changements intéressants dans le liquide céphalo-rachidien paralytique. La propriété hémolytique du liquide disparaît. Les chlorures sont

diminués, l'indice réfractométrique et la conductivité électrique sont abaissés. D'après Jacobowsky (41), il y a, en général, une diminution d'électrolytes. Le sucre, au contraire, a été trouvé augmenté. Les protides totaux et surtout les globulines sont diminués, les cellules aussi en cas de bon pronostic. Le pH ne semble pas être abaissé par la malariathérapie d'après Bessemans et Thiry qui trouvent chez les paralytiques malarisés et ceux non traités le même pH (7,2-7,9). Ces auteurs ne sont pas d'accord avec Marinesco, Sager et Grigoresco qui admettent chez les paralytiques un milieu plus alcalin, ramené à la normale par la malariathérapie. Les modifications produites par la malariathérapie ne sont pas semblables à celles provoquées par une autre méthode pyrétothérapeutique ni à celles trouvées au cours d'affections fébriles naturelles. L'action de la fièvre paludéenne semble être spécifique.

Les tumeurs cérébrales déterminent dans la majorité des cas une modification du liquide céphalo-rachidien. Le nombre de cellules est rarement augmenté, mais la quantité d'albumine peut l'être beaucoup (de 1 gr. à 15 gr. ‰); cette dissociation albumino-cytologique est presque la règle. La xanthochromie peut apparaître dans certains cas de tumeurs cérébrales. La présence des cellules tumorales dans le liquide est rare. Lorsque la tumeur siège dans la fosse postérieure cérébelleuse, elle détermine de l'hydrocéphalie. Le liquide ventriculaire est alors normal, celui de l'espace sous-arachnoïdien est modifié. L'hypertension rachidienne peut se manifester au cours de certaines tumeurs cérébrales, mais elle n'est pas la règle. Il existe des cas où les modifications du liquide se manifestent seulement au voisinage de la tumeur. Les réactions colloïdales basées sur des méthodes de floculation donnent des résultats inconstants: il arrive parfois de trouver un benjoin colloïdal ou un Bordet-Wassermann positifs avec une hyper-albuminose modérée. Dans le *syndrome de* Froin ou celui de coagulation massive du liquide céphalo-rachidien, il s'agit très souvent d'un liquide de stase qui est contenu dans une sorte de poche, séparée du reste du circulus général. C'est très souvent le cas dans la compression de la moelle par une tumeur. Le liquide retiré au-dessous de l'obstacle peut être jaunâtre, trouble, rarement limpide, il renferme des flocons ou coagule spontanément par suite du fibrinogène qu'il renferme. L'albumine est for-

tement augmentée sans hypercytose rachidienne. La tension du liquide est basse, le liquide s'écoule mal et l'épreuve de Queckenstædt est négative. Les globulines sont aussi augmentées. Ces anomalies du liquide peuvent être attribuées aux troubles de la perméabilité qui laisse passer certains constituants du sang vers le liquide. On a aussi trouvé de légères modifications du liquide situé au-desus de l'obstacle. Il est possible que les grandes quantités d'albumine trouvées dans la poche dérivent en partie de la tumeur elle-même. Toute une série d'auteurs ont étudié le liquide cérébrospinal au cours de *l'encéphalite épidémique*. Le liquide s'est montré clair transparent, rarement xanthochromique, avec un Bordet-Wassermann négatif. Eskuchen (42) caractérise le liquide encéphalitique de la façon suivante: légère lymphocytose, faible hyperglobulinose, Bordet-Wassermann négatif, mais glycorachie élevée dont l'origine est difficile à expliquer. On trouve parfois une augmentation de l'urée. Les chlorures restent normaux.

L'encéphalite post-vaccinale montre un liquide normal.

La sclérose en plaques se manifeste par une légère pléiocytose, augmentation modérée des globulines, et tension rachidienne rarement élevée. La réaction de Bordet-Wassermann est négative, mais le benjoin colloïdal très souvent positif. D'autres réactions colloïdales peuvent aussi être positives.

L'abcès du cerveau dans sa période extraméningée peut, par sa faible irritation locale, se répercuter sur le liquide. On y constate une augmentation d'albumine et de globulines avec hypercytose lymphocytaire. En cas de perforation des méninges, on trouve des éléments de pus dans l'espace sous-arachnoïdien.

Les hémorragies cérébrales déterminent des changements dans le liquide cérébrospinal par l'introduction des éléments sanguins. On trouve une couleur xanthochromique quand l'hémorragie date depuis un certain temps. Le liquide examiné sous le microscope montre un grand nombre de leucocytes et de macrophages, chargés du pigment sanguin. Le taux du sucre peut être élevé. Il peut arriver que les éléments étrangers parvenus du sang au liquide irritent les méninges causant une modification de leur perméabilité.

Au cours de la poliomyélite dans sa phase préparalytique, on constate une légère hypercytose polynucléaire, accom-

pagnée d'une hyperalbuminose avec sucre et chlorures normaux. Dans la première semaine de la période paralytique les polynucléaires cèdent la place aux lymphocytes qui diminuent ensuite, tandis que le taux de l'albumine tend à s'élever. Ces phénomènes durent jusqu'à la 13e semaine. La sensibilisatrice hémolytique et le complément peuvent exister dans ces cas.

Le liquide au cours de la *polynévrite*, des *névralgies* et des *névrites* a été étudié particulièrement par Greenfield et Carmichael (43). La *névralgie du trijumeau* n'affecte pas le liquide céphalo-rachidien d'après ces auteurs. La *sciatique* peut s'accompagner d'une élévation de la sérine et des globulines qui varient parallèlement avec l'intensité de la douleur. Le nombre de cellules ne semble pas être augmenté dans le liquide des sciatiques. Au cours de la *polynévrite aiguë*, on peut constater des réactions se manifestant par une hypercytose au début, qui décline peu de temps après, accompagnée d'une élévation du taux de l'albumine.

L'herpès zoster montre des modifications rachidiennes connues déjà depuis longtemps. Elles consistent en une forte pléiocytose qui persiste même après la disparition de l'herpès et en une légère augmentation d'albumine.

L'artériosclérose cérébrale qui ne s'accompagne pas de lésions rénales entraîne peu de modifications dans le liquide d'après Greenfield et Carmichael. En cas de lésions athéromateuses des vaisseaux du cerveau ou du plexus choroïde, il arrive de trouver une hyperalbuminose, le liquide peut alors être légèrement xanthochromique et son sucre est aussi augmenté. Ces deux derniers phénomènes semblent provenir de faibles hémorragies. Kafka a montré dans l'artério-sclérose l'existence d'une hyperalbuminose régulière avec un quotient glob./alb. bas. En cas de *démence sénile* Leone trouve une glycorachie élevée.

Le liquide céphalo-rachidien dans les *affections psychiques* a aussi fait l'objet de nombreuses recherches. Dans la *schizophrénie*, le liquide examiné au point de vue albumine, sucre, chlorures et réactions colloïdales, a donné pour certains auteurs des valeurs normales au début de l'affection. Kafka (44) a montré dernièrement qu'on peut constater dans une série de cas une hyperalbuminose avec un quotient protéique bas. Dans d'autres cas le taux de l'albumine peut être inférieur à la normale. Certains auteurs ont démontré un changement

de la perméabilité méningée au cours de la schizophrénie. Jacobi (45) et ses collaborateurs ont trouvé chez les schizophrènes des modifications du liquide céphalo-rachidien désalbuminé, examiné par la méthode spectrographique. On a pu constater d'autre part des troubles dans la résorption du liquide.

L'épilepsie au cours des crises convulsives montre un liquide différent de celui examiné dans les intervalles de ces dernières. Le liquide prélevé entre les crises se distingue encore suivant la forme de l'épilepsie à laquelle on a affaire. Généralement le liquide des épileptiques examiné dans les intervalles ou au moment de la crise, présente une concentration élevée dont on ignore encore la cause. Au cours de la crise épileptique, le liquide possède une très grande toxicité et Pappenheim a pu trouver alors une forte polynucléose. Dans les intervalles de la crise, le liquide indique une légère augmentation du sucre ce qui semble encore douteux. L'acide lactique peut être élevé au cours des convulsions épileptiques. Patterson et Lewi (46) ont trouvé le pH, le taux de l'albumine et des globulines dans leurs limites physiologiques, tandis que l'urée est parfois élevée. Au cours des convulsions *éclamptiques*, on a observé une croissance du sucre, de l'acide lactique, de l'urée, de l'azote aminé, et de l'azote non protéique.

L'idiotie et *l'imbécillité* ont été peu étudiées. Dans certains cas de *mongolisme* on a pu noter une réaction de Bordet-Wassermann positive dans le liquide.

La *chorée* semble, d'après une série de cas relatés par les auteurs français, donner une pléiocytose, alors que les auteurs allemands trouvent des valeurs normales.

B. — Le liquide céphalo-rachidien au cours des troubles de la nutrition et dans les diverses affections médicales.

Ce domaine a été longtemps négligé. Les recherches entreprises ces derniers temps ont révélé des résultats intéressants.

Le *diabète* a fait l'objet de nombreuses investigations. L'augmentation du sucre rachidien au cours de cette affection a été constatée pour la première fois par Kahler. Toute une série d'auteurs ont montré ensuite que le taux du sucre dans le liquide peut prendre des valeurs très élevées au cours du coma. Dans les cas graves du diabète l'acétone rachidienne peut atteindre 10 mg % et d'avantage. Certains auteurs ont pu aussi mettre en évidence, dans les cas graves du diabète,

la présence de l'acide acétylacétique et de l'acide β-oxybutyrique. Singer et Woldrich (47) ont signalé dans le liquide du diabète sucré une réaction hémolytique négative qui peut devenir positive dans le *diabète insipide.*

Le liquide céphalo-rachidien des *goutteux et des arthritiques* a été peu étudié. Au cours de ces affections on a noté une élévation de l'acide urique sanguin mais nul à notre connaissance n'a encore signalé une augmentation parallèle de l'acide urique rachidien.

Dans les *affections hépatiques,* le liquide cérébrospinal a montré des modifications. Au cours d'un ictère très intense, datant depuis 15 mois, nous avons pu noter dans le liquide un passage des pigments biliaires qui lui ont donné une coloration jaune-verdâtre. Singer et Woldrich n'ont pas constaté le passage de la sensibilisatrice hémolytique normale. Au cours de *l'atrophie jaune du foie,* on a trouvé des modifications assez importantes dans le liquide dont l'azote non protéique a été augmenté et plus spécialement l'urée et l'acide urique. Dans ces derniers cas, les reins ont été aussi atteints.

Le liquide au cours des *affections rénales* a été beaucoup plus étudié. Il est bien compréhensible que les troubles de la composition sanguine, provoqués par un dysfonctionnement rénal, aient une répercussion sur la constitution du liquide céphalo-rachidien. Mestrezat trouva dans les néphrites hydropigènes avec rétention chlorurée, une élévation des chlorures rachidiens, et dans la forme azotémique une élévation de l'urée rachidienne concomitante à l'élévation de l'urée sanguine. Lickint n'a pas trouvé une élévation de l'azote aminé au cours des néphrites azoténiques, mais l'urée, l'acide urique ont atteint un taux élevé. Au cours de *l'urémie,* on trouve des valeurs de l'urée rachidienne fortement augmentées, jusqu'à 300 mg %, tandis que l'acide urique reste normal. Les chlorures sont aussi élevés, la réaction hémolytique peut être positive. Les *néphrites* avec hypertension artérielle peuvent donner aussi une hypertension intracranienne et rachidienne seulement dans le cas où la pression veineuse est aussi augmentée, comme l'ont démontré Planques, Riser et R. Sorel (48). Nous avons effectué divers dosages sur un liquide provenant d'une malade atteinte d'une hypertension rachidienne consécutive à une néphrite hypertensive. L'albumine totale était de 22 mg %, le nombre de cellules égal à 2. Le taux des chlorures exprimées en NaCl était 649 mg % (la femme était soumise

depuis longtemps à un régime déchloruré). Le sucre se trouvait au taux de 86 mg % (voir plus loin sa courbe de neutralisation et de coefficient-tampon n° 18).

Différents auteurs ont examiné le liquide céphalo-rachidien au cours des *maladies du sang*. Weigeldt a montré que la *leucémie* n'entraîne pas nécessairement une modification des cellules rachidiennes: Barker, au contraire, a trouvé au cours de la leucémie myéloïde des myélocytes neutrophiles dans le liquide. Reiche (49) examinant le liquide d'un cas de *polycythémie* a trouvé des valeurs normales. Lickint trouva dans le liquide leucémique une élévation de l'acide urique.

Les *troubles endocriniens* provoquent aussi des modifications dans le liquide céphalo-rachidien. W. O. Thompson, K. Thompson, Silveus et Dailey (50) nous fournissent des données sur le liquide des *myxoedémateux*. Ils ont fait des examens du liquide avant et après le traitement par l'opothérapie thyroïdienne. Sur 17 cas de myxoedème, qui tous avaient un métabolisme basal diminué de 17-46%, presque tous avaient un taux d'albumine élevé de 34-221 mg %. Il n'y avait pas de pléiocytose. Après le traitement par la thyroïde, le métabolisme basal a été trouvé normal ou presque normal, le taux de l'albumine est redescendu, les chlorures ont été augmentés par le traitement. Nous voyons que les troubles de sécrétions internes peuvent aussi avoir une influence sur le changement de la constitution du liquide.

Le liquide céphalo-rachidien des *cancéreux* n'a, à notre connaissance, été étudié jusqu'à présent que par Roffo et Degiorgi (Cf. in Reding) (51), qui ont constaté dans ce cas une diminution de la tension superficielle. Nous avons pour notre part examiné le liquide de 5 individus cancéreux par la méthode des courbes de neutralisation.

C. — Le liquide céphalo-rachidien dans les intoxications exogènes.

Nous nous proposons ici de signaler l'état du liquide au cours de diverses intoxications. D'après Demme (52), les *névrites pures, alcooliques* ou *arsénicales* laissent le liquide tout à fait normal. Greenfield et Carmichael (43) signalent au contraire, dans les névrites alcooliques, une légère augmentation du taux de l'albumine. Au cours de *l'alcoolisme aigu* ou *chronique*, le liquide apparaît clair, transparent, le taux de l'albumine reste normal, mais d'après Levinson, le nombre de cellules est augmenté. En état d'*ivresse* et au cours

du *delirium tremens*, l'alcool peut être décelé dans le liquide, où il séjourne plus longtemps que dans le sang. Si l'alcoolisme a provoqué des lésions du système nerveux central, on constate en outre une élévation du taux de l'albumine.

Pour le *saturnisme*, les avis sont partagés. Alors que Greenfield et Carmichael ne trouvent pas de modifications rachidiennes, d'autres constatent une pléiocytose surtout constituée de mononucléaires et de polynucléaires, ainsi qu'une augmentation des globulines et du sucre. Ces faits sont retrouvés par Plate (53) (1923) dans un cas de méningite saturnine, où il constate en plus une hypercytose de 258 cellules par cm^3. Enfin on est même arrivé à mettre en évidence le plomb lui-même dans le liquide céphalo-rachidien.

Au cours de *l'asphyxie* par l'oxyde de carbone on a constaté une forte élévation de la pression rachidienne. Legry et Duvoir (54) ont pu noter chez un individu ayant tenté de se suicider avec ce gaz une réaction méningée accompagnée d'une poussée de polynucléaires, et la présence d'une petite quantité d'albumine; la réaction cytologique avait disparu après quelques jours. Quelque fois le liquide peut être hémorragique.

Les intoxications par le *mercure* ne montrent pas de modifications rachidiennes appréciables. On peut parfois trouver des traces de mercure avec une lymphocytose discrète. Des traces de *thallium* ont été retrouvées dans le liquide des intoxiqués par ce produit. En cas d'intoxication par l'*atropine*, l'albumine rachidienne augmente. Il ne semble pas qu'on ait fait une étude du liquide au cours du *morphinisme*.

D. — Le liquide cérébrospinal au cours des maladies infectieuses.

La *scarlatine* a été étudiée par une série d'auteurs qui ont remarqué une hypercytose rachidienne composée principalement de leucocytes polynucléaires. Le liquide est d'habitude clair, mais au moment de l'éruption, il peut devenir hémorragique. L'albumine et l'urée peuvent manifester des élévations en cas de néphrite scarlatineuse.

Au cours de la *rougeole*, Mestrezat observa un liquide clair avec chlorures et sucre normaux. D'autres auteurs ont vu une hypercytose dans le liquide. Regan a examiné 18 cas de *rougeole;* il a remarqué toujours un liquide clair transparent avec hypercytose modérée constituée surtout de mononu-

cléaires; l'albumine était normale sans réaction colloïdale positive.

Dans les *oreillons* les cellules du liquide peuvent varier en nombre, la limpidité du liquide n'est pas la règle; le taux protéique est variable, les chlorures sont normaux. Ces données sont valables pour des cas à faible réaction méningée.

La *varicelle* a montré toujours un liquide normal.

L'état du liquide au cours de la *variole* est peu connu. Les chlorures doivent être normaux, le sucre augmenté.

Il existe plusieurs travaux sur le liquide des *diphtériques*. D'après Comba, l'albumine et le sucre sont normaux. D'autres auteurs ont trouvé des chlorures augmentés. Regan (55), examinant 5 cas, trouve un liquide clair et incolore; dans 2 cas la cytose est légèrement augmentée; dans 4 cas, il y a une faible augmentation de l'albumine.

La *coqueluche* a montré un taux normal d'albumine dans le liquide, avec un taux de sucre élevé. Regan a noté dans 26 cas un liquide limpide clair avec cytose très souvent normale, rarement élevée. L'albumine et les globulines sont normales dans la moitié des cas. Le Bordet-Wassermann était toujours négatif, mais la réaction de Lange parfois positive.

Dans la *paralysie postdiphtérique* Hallez (55) a remarqué une lymphocytose, et une hyperalbuminose avec hyperglycorachie; après 2 mois les phénomènes ont disparu sauf l'hyperglycorachie. Regan et Wilson ont aussi trouvé un liquide clair, limpide avec un Bordet-Wassermann négatif, mais un taux d'albumine légèrement augmenté et une réaction de Lange souvent positive.

Au cours de la *grippe*, le liquide a été trouvé clair et transparent, les cellules rarement augmentées, l'albumine et les globulines normales dans la plupart des cas. Les réactions de l'or colloïdal de Bordet-Wassermann ont été négatives.

L'érysipèle donne toujours un liquide clair, incolore, à cytose parfois augmentée, riche en monocytes. Sur 6 cas examinés Regan trouva 3 fois une albuminose normale, avec sucre souvent normal et Bordet-Wassermann négatif.

L'état du liquide céphalo-rachidien au cours de la *pneumonie* et de la *bronchopneumonie* dépend de la présence ou de l'absence concomitante d'une réaction méningée et de son intensité. Regan trouva un liquide normal au point de vue cytologique et chimique en cas de pneumonie sans réaction

méningée. Nous-mêmes, nous avons observé dans un cas de pneumonie avec légère irritation méningée passagère, un liquide limpide, incolore à cytologie et albumine normales. Regan distingue deux groupes parmi ses cas examinés: des pneumonies avec réaction méningée aseptique et celles accompagnées d'une vraie méningite microbienne. Dans le premier groupe, où les réactions méningées sont probablement dues aux toxines, on trouve un liquide clair, incolore, avec albumine rarement élevée, à cytose souvent normale ou peu élevée, composée surtout de mononucléaires. Le sucre dans ces cas est un peu au-dessus de la moyenne, les chlorures un peu au-dessous. Dans le deuxième groupe à plus forte réaction méningée qui ressemble déjà plutôt à une méningite, le sucre est diminué et les caractères du liquide s'approchent de ceux d'une méningite aiguë en général.

Le liquide de certains *tuberculeux* examinés par Mestrezat n'a pas donné de valeurs cytologiques et chimiques hors de la limite physiologique normale.

Au cours de la *fièvre typhoïde,* on peut distinguer aussi deux catégories de cas; une première, avec des faibles réactions méningées aseptiques, nous montrant un liquide clair transparent peu différent d'un normal. Les cellules atteignent un maximum de 23 par cm^3 dans de rares cas seulement, l'albumine rachidienne dépasse rarement 30 mg %. Les réactions colloïdales sont d'habitude négatives. La seconde catégorie, avec des réactions méningées provoquées par le bacille d'Eberth, nous montre un liquide du type inflammatoire (voir méningite aiguë). Chez les porteurs du bacille typhique on n'a pas trouvé d'agglutinines dans leur liquide, exempt de bacilles. Les réactions colloïdales sont très instables.

Regan nous donne les résultats de toute une série d'infections diverses, *angine, ostéomyélite, septicémie, bronchite aiguë, rhume du cerveau, abcès pulmonaire, empyème, péritonite* etc., dans lesquelles il est arrivé à faire l'examen du liquide céphalo-rachidien ponctionné. Presque toujours dans ces cas, il a trouvé une légère hypercytose avec albumine habituellement normale et avec une réaction colloïdale négative. Le sucre a été une fois, au cours d'une *septicémie,* inférieur à la normale.

Le liquide au cours du *typhus exanthématique* a été étudié surtout pendant la guerre. Starkenstein (57) trouva dans une

série de cas la réaction de Weil-Felix positive dans le liquide. La réaction hémolytique était aussi fortement positive et parfois on pouvait constater la présence du complément. L'hypercytose très fréquente se composait de lymphocytes et de polynucléaires. Parmi les cellules on pouvait observer parfois la présence de globules rouges. Certains auteurs ont vu une augmentation d'albumine, et la réaction de Nonne I positive. Le Bordet-Wassermann était toujours négatif dans le sérum et dans le liquide. Fontecilla et Sepulveda ont souvent remarqué dans le typhus exantématique une coloration xanthochromique du liquide céphalo-rachidien avec chlorures diminués, albumine inférieure à la normale mais légère pléiocytose. Greenfield et Carmichael, résument les données sur le liquide des exanthématiques de la façon suivante: légère pléiocytose composée d'éléments variables, albumine faiblement augmentée en cas de néphrite ou urémie concomitante; l'urée a toujours été augmentée. La réaction hémolytique dans le liquide céphalo-rachidien était positive de même que la réaction de Weil-Felix.

Dans la *maladie du sommeil,* le liquide a toujours été trouvé anormal. Lefrou et Duzilleau (58) n'ont pas souvent trouvé de trypanosomes dans le liquide, mais ils admettent leur existence. Les cellules sont très nombreuses jusqu'à 2000/cm^3. Au début de l'affection les cellules rachidiennes renferment des vacuoles qui disparaissent avec la progression de la maladie. La teneur en albumine est assez élevée et indépendante de la cytorachie.

Dans la *fièvre de Malte* on peut trouver des mélitocoques dans le liquide. La légère pléiocytose est accompagnée d'une hyperalbuminose et d'une forte glycorachie.

La *spirochétose ictéro-hémorragique* peut présenter une forme méningée avec raideur de la nuque, hypertension rachidienne et céphalée intense. La ponction lombaire soulage beaucoup le malade. Le liquide clair est très riche en lymphocytes, les spirochètes y sont rares, l'albumine peut atteindre 1 gr. ‰. La réaction basée sur la déviation du complément est aussi positive dans le liquide.

La *fièvre récurrente,* malgré une réaction méningée concomitante, ne montre dans le liquide ni spirochètes, ni hypercytose, mais ce liquide injecté à d'autres personnes donne la maladie.

Au cours du *paludisme* le liquide reste normal, mais durant l'accès pernicieux, la réaction de Bordet-Wassermann devient positive dans le sérum et dans le liquide.

E. — Le liquide céphalo-rachidien dans certaines affections cutanées.

Mestrezat déjà, nous fournit quelques examens sur le liquide des *eczémateux* où il trouve un liquide clair transparent avec peu de variations chimiques. Rabeau en 1921 (59), dans sa thèse, nous cite le taux de l'albumine du liquide céphalo-rachidien dans certaines affections cutanées qui ont exigé une ponction lombaire dans un but thérapeutique. C'est le cas de certains états prurigineux comme le *lichen plan* par exemple où la soustraction de 6-8 cm^3 de liquide amène une atténuation ou une cessation du prurit. Au cours de cette affection on peut constater une légère augmentation de l'albumine. Au cours du *pemphigus* Strickler et Brown (60) ont trouvé une légère hypercytose et une hyperglobulinose.

Pour terminer ce chapitre nous indiquons les réactions méningées, provoquées par l'introduction de certaines substances étrangères dans l'espace sous-arachnoïdien. Généralement toute substance étrangère, liquide ou gazeuse, injectée dans l'espace sous-arachnoïdien, cause une forte irritation méningée. Le salicylate de soude par exemple, injecté dans le liquide peut causer de graves accidents. La perméabilité méningée change dans ce cas et la résorption se fait. Les grandes doses de sérum injectées pour des buts thérapeutiques dans le canal rachidien, sont résorbées rapidement, de telle sorte qu'après un temps court le taux de l'albumine rachidienne n'est que peu modifié.

DEUXIÈME PARTIE

Premier Chapitre

LES COURBES DE NEUTRALISATION ET DE COEFFICIENT-TAMPON DES LIQUIDES CÉPHALO-RACHIDIENS

Définition et historique. — On appelle «courbes de neutralisation» des courbes qui expriment le pH d'un liquide en fonction de l'acide ou de la base ajoutés. On les obtient par une sorte de titrage acidimétrique où chaque addition du réactif est suivie d'une mesure du pH. Pour tracer une courbe on porte les quantités du réactif employé en abscisses et les pH obtenus en ordonnées. Chaque courbe ainsi tracée présente des plateaux de nombre et de longueur variables, selon la constitution de la solution à étudier. Les points d'inflexion des courbes correspondent aux constantes de dissociation (pK) et aussi aux points isoélectriques quand il s'agit d'un ampholyte. A partir de la courbe de neutralisation, on calcule la courbe de coefficient-tampon sur laquelle les différents points d'inflexion se traduisent par des maxima ou des minima. Cette méthode appliquée à l'étude des substances biologiques en solution, peut fournir des renseignements intéressants sur leur constitution. Les premiers qui ont essayé d'appliquer la méthode des courbes de neutralisation à l'étude de la composition des solutions biologiques complexes, paraissent être Koppel et Spiro (63) qui ont examiné l'urine de malades divers, puis des chercheurs industriels comme Windisch (61), van Laer (62); Hans Moser (64) a examiné les sérums des éclamptiques et des nourrissons rachitiques, Reiss et Vellinger (65), de Caro (66), la substance musculaire. Cette étude était assez difficile jusqu'à ces derniers temps pour des causes techniques en raison de l'emploi, pour déterminer le pH, des électrodes à hydrogène qui présentent beaucoup d'inconvénients; ceux-ci, si on laisse de côté la longue durée des mesures, résident surtout dans le courant gazeux d'hydrogène, qui peut devenir néfaste pour certaines solutions biologiques (sérum sanguin, liquide céphalo-rachidien) renfermant des gaz tels que

CO^2: le courant d'hydrogène traversant la solution sous certaine pression, chasse et emporte le CO^2 qui y est contenu, ce qui fait déjà changer le pH de la solution. Mais grâce à la méthode nouvelle, basée sur l'emploi des électrodes d'antimoine en différentiel, et dont une application a été faite avec succès aux sérums humains et à quelques substances alimentaires (pain, lait, farine) par Gex (67), l'étude des courbes de neutralisation est rendue facile. En 1929 nous avons commencé l'examen du liquide céphalo-rachidien par la même méthode, qui a été appliquée plus tard par Mancini (68) à l'étude des exsudats et transsudats, par Bratasano (69) à l'étude du lait, et par d'autres auteurs (J. Roche (70), Roche et Reiss (71), Gonçalvès (72), Marynowska (73), Rubinstein (74) à diverses substances organiques. Nous allons donner ci-dessous les détails de la technique employée et des cas examinés.

Liste des cas examinés.

Nous avons examiné le liquide céphalo-rachidien de vingt et un cas, dont vingt correspondent à des affections diverses et un peut être considéré comme normal.

Nous donnons ci-dessous la liste des cas étudiés avec leurs examens et les dosages de laboratoire que l'on a pu effectuer sur les mêmes échantillons de liquides prélevés.

N° 1. — Jeune homme de 24 ans est amené à l'Hôpital pour *des crises d'épilepsie*. Le liquide examiné, eau de roche, a donné 0 gr. 20 d'albumine; 3 cellules; et un Wassermann négatif.

N° 2. — Homme de 56 ans, guéri d'une bronchopneumonie, présente tous les symtômes *d'un tabès au début*. Le liquide ponctionné, eau de roche, présente 0 gr. 56 d'albumine et un Wassermann *positif*.

N° 3. — Homme de 49 ans, est atteint d'une *polynévrite alcoolique* typique. Liquide clair, transparent; albumine non dosée; Wassermann négatif.

N° 4. — Homme de 76 ans est amené à l'Hôpital pour une *méningite aiguë* de nature *séreuse*. L'autopsie a vérifié ce diagnostic. Le liquide ponctionné était clair, transparent. Albumine non dosée.

N° 5. — Homme de 65 ans, vient à la clinique pour une *tumeur testiculaire* révélée par la biopsie comme maligne. L'albumine du liquide retiré, eau de roche, n'a pas été dosée.

N° 6. — Femme de 35 ans, vient dans le service pour des troubles de la démarche dont la cause est attribuée à une *méningite*

syphilitique. Elle avait déjà subi un traitement spécifique. BORDET-WASSERMANN positif. Liquide céphalo-rachidien limpide avec albumine normale (?) et 3 cellules.

N° 7. — Homme de 45 ans, est atteint d'une *méningite pneumococcique* à issue mortelle compliquant une bronchopneumonie. Liquide céphalo-rachidien trouble; albumine très augmentée, cellules 100.

N° 8. — Homme de 36 ans, présente un *syndrome pyramidal bilatéral* sans cause apparente; on trouve aussi chez lui une arthrite lombaire. Liquide eau de roche avec albumine 0,22; cellules 2. WASSERMANN négatif.

N° 9. — Femme de 54 ans, présente des *troubles de la motricité et de la parole*, avec un WASSERMANN positif dans le sang et dans le liquide. Le taux de l'albumine rachidienne est 0,20; le sucre 0,78, NaCl 7,40.

N° 10. — Femme de 34 ans, vient pour des *maux de tête* dont la cause échappe à l'examen clinique: elle ne présente aucun autre trouble fonctionnel ni organique. Le liquide céphalo-rachidien limpide, de pression normale, présente 0,22 d'albumine, 3 cellules et un WASSERMANN négatif. On l'accepte comme *normale*.

N° 11. — Homme de 67 ans vient dans le service pour une compression dans le thorax et forte dyspnée; il tousse et crache du sang. Anorexie et fort amaigrissement. La radiographie montre une masse envahissant tout le poumon droit. On pose le diagnostic d'un *cancer pulmonaire*. Le liquide céphalo-rachidien, de pression normale, montre un taux d'albumine légèrement augmenté.

N° 12. — Homme de 50 ans, présente de la fièvre et de la dyspnée dues à une *pleurésie purulente*, confirmée par la ponction exploratrice. Le liquide céphalo-rachidien retiré était clair, à WASSERMANN positif. L'albumine n'a pas été dosée.

N° 13. — Homme de 27 ans présente une *paraplégie spasmodique progressive* avec un WASSERMANN positif dans le liquide dont le taux de l'albumine est 0,22.

N° 14. — Femme de 30 ans présente des *métastases hépatiques d'un cancer gastrique opéré*. Etat de cachexie extrême. Le liquide ponctionné, eau de roche, a donné 0,22 d'albumine, 3 cellules. A l'autopsie on avait trouvé aussi un uterus gravide de 5 mois.

N° 15. — Jeune homme de 17 ans est atteint d'une *pneumonie lombaire* typique, avec une légère réaction méningée passagère. La ponction lombaire a donné un liquide limpide, eau de roche, avec 0,22 d'albumine et 1 cellule.

N° 16. — Homme de 55 ans vient à l'Hôpital pour un gros ventre contenant une *ascite hémorragique* dont la culture a donné des *cellules cancéreuses*. Le liquide céphalo-rachidien ponctionné était limpide, eau de roche, de pression normale avec un taux d'albumine normale.

N° 17. — Homme de 48 ans présente depuis 15 mois un ictère typique complet et progressif, accompagné d'un gros foie occupant toute la région susombilicale. Pas de fièvre. On pose le diagnostic du *cancer des voies biliaires*, ayant éliminé toutes les autres causes possibles. Le liquide céphalo-rachidien retiré était de couleur jaune-verdâtre, mais transparent. La quantité d'albumine n'a pas été dosée.

N° 18. — Femme de 38 ans est atteinte d'une *néphrite chronique hypertensive*, compliquée d'une hypertension intracranienne et de troubles oculaires. T. A. 19/12. Le liquide céphalo-rachidien limpide, eau de roche, ayant une tension de 70 au Claude, a donné 0,22 d'albumine, 2 cellules, 6 gr 49 de NaCl et 0,86 de sucre.

N° 19. — Femme de 39 ans à bassin rétréci, étant à *terme de sa grossesse*, est opérée par une césarienne basse. Le liquide ponctionné était clair, de tension normale. L'albumine n'a pas été dosée.

N° 20. — Homme de 47 ans présente tous les symptômes de la *paralysie générale*. Le liquide retiré par ponction était clair, limpide, à Wassermann positif. Le taux de l'albumine était 0 gr 40.

N° 21 — Jeune homme de 23 ans présente une *méningite séreuse* consécutive à une otorrhée chronique qui a été opérée. Le liquide céphalo-rachidien était clair, mais hypertendu: 80 au Claude; son albumine était 0,22, cellule 1, Wassermann négatif.

Technique.

Pour faire une courbe de neutralisation nous nous servons de la technique suivante: le liquide que l'on utilise est pris au lit du malade le matin, à jeun dans la majorité des cas. Une partie va servir à divers examens de laboratoire clinique. Une autre partie, de 3 à 4 cm³, est conservée en glacière jusqu'au moment de la mesure (de 1 à 20 heures). Le liquide est alors dilué à 8 % dans une solution physiologique de NaCl 9‰. Pour les 14 premiers cas, nous avons employé de la solution physiologique préparée avec de l'eau du robinet; le reste des cas a été fait avec une solution physiologique préparée à l'eau distillée. En comparant une courbe de neutralisation de liquide céphalo-rachidien dilué dans de

l'eau du robinet + NaCl 9 ‰ avec celle du même liquide dilué dans de l'eau distillée physiologique (NaCl 9 ‰) on trouve la même allure générale des deux courbes qui se distinguent seulement par la forme de leurs plateaux, traduits sur les courbes de coefficient-tampon par des sommets de hauteurs différentes [1]) (comparer les courbes de coefficient-tampon n° 10, 11 avec celles n° 20, 21). Le liquide céphalo-rachidien ainsi dilué est partagé en deux fraction, dont l'une servira pour l'établissement de la partie acide de la courbe, l'autre pour celle de la partie alcaline. Le pH est mesuré électrométriquement par la méthode établie par M. Vlès (Cf. *in* Gex (75)), qui consiste à mesurer la différence de potentiel entre deux électrodes d'antimoine, plongées l'une dans la solution à étudier, et l'autre dans une solution de référence (HCl N/10) de pH connu, pH_0. Chacune de ces solutions est reliée par un robinet au KCl saturé d'une pile au calomel; la mesure est faite avec un potentiomètre Chauvin-Arnoux ou un potentiomètre de laboratoire, et un galvanomètre à cadre mobile. Le pH est calculé par la formule $pH = mV \times K + pH_0$; mV étant le nombre de millivolts lus; K la constante des électrodes d'antimoine, qu'on détermine par des solutions tampons étalonnées par l'électrode à hydrogène. On introduit 20 cm^3 de solution à étudier dans un vase conique de l'électrode à antimoine et on ajoute les quantités progressives de HCl N/10 pour la partie acide, et NaOH N/10 pour la partie alcaline, ces solutions de HCl et de NaOH étant mesurées à la microburette ou micropipette. Pour chaque goutte du réactif ajouté on agite bien avant la mesure de la force électromotrice. En portant le pH en fonction de l'acide et de la base ajoutées, on trace la courbe de neutralisation, à partir de laquelle on calcule la courbe de coefficient-tampon par la formule

---

[1]) Nous avons fait aussi une courbe de neutralisation de l'eau pure du robinet + NaCl 9 ‰ pour la comparer avec celle d'un liquide céphalo-rachidien dilué dans la même solution physiologique. L'eau pure du robinet + NaCl 9‰ présente également sur sa courbe de coefficient-tampon les bandes A (des bicarbonates) et B (des phosphates), mais leurs intensités sont inférieures à celles des mêmes bandes obtenues avec la dilution d'un liquide céphalo-rachidien. La bande A de l'eau pure du robinet présente une grandeur $t = 5 \times 10^{-3}$; la même bande d'une dilution céphalo-rachidienne montre une valeur plus élevée $t = 6 \times 10^{-3}$ et parfois au delà.

$$t = \frac{\Delta m}{\Delta pH} = \frac{\Delta q.n}{\Delta pH.v}$$

m = équivalents-grammes de réactif ajouté par litre de la solution; Δq = nombre de centimètres cubes du réactif ajouté de normalité n (= 0,1) pour ΔpH (= 0,25) dans v = volume en centimètres-cubes de la solution à étudier (= 20 cm³).

Allure des courbes de neutralisation. — L'allure générale des courbes de neutralisation correspond à une forme en S analogue à celle des sérums humains étudiés par Gex. Ces courbes présentent des inflexions plus ou moins accentuées dont une particulièrement apparente se place généralement entre pH 6 et 7. La pente générale des courbes est très variable d'un échantillon à l'autre. Nous donnons ci-dessous les courbes de neutralisation et les courbes de coefficient-tampon, accompagnées à titre d'exemple de deux protocoles de mesures.

Courbes de neutralisation des liquides céphalo-rachidiens

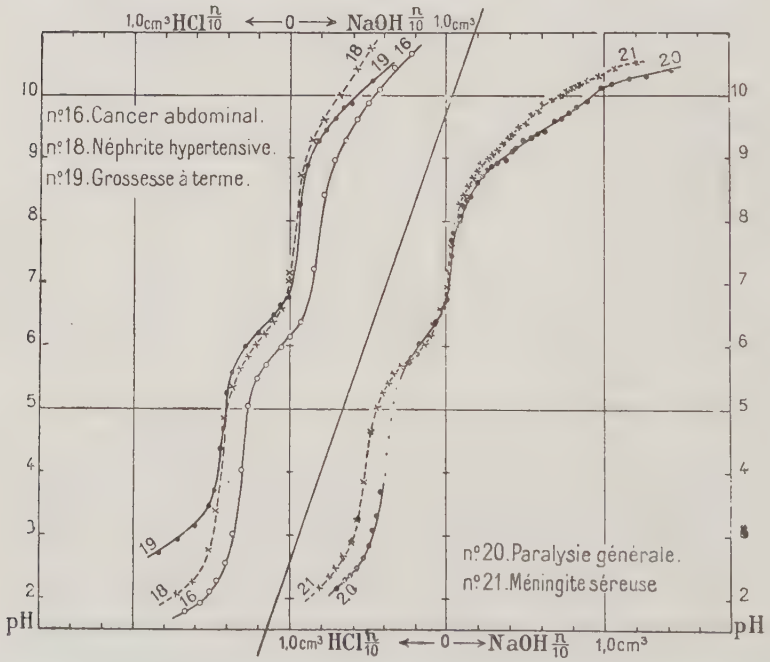


Fig. 1. Nº 16, 18 et 19 Nº 20 et 21

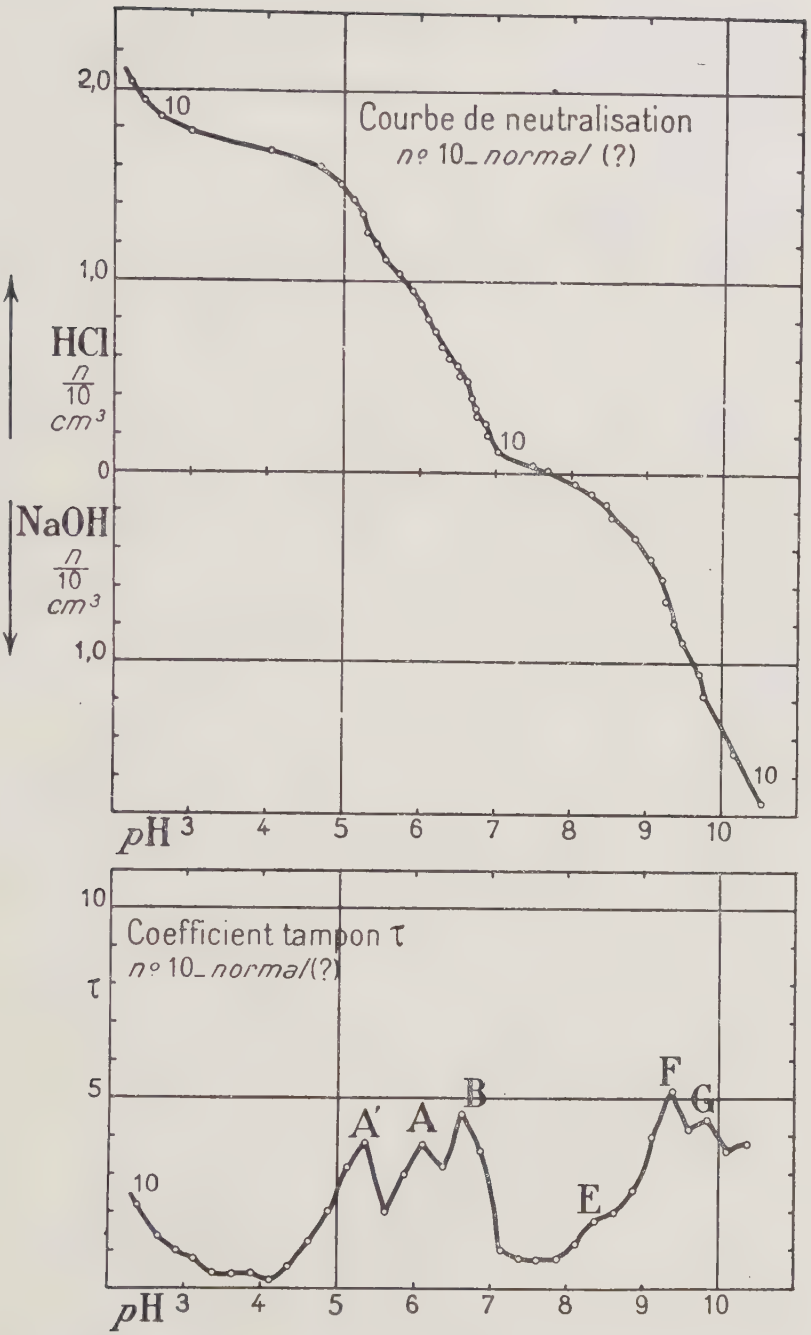


Fig. 2. — **Courbes de neutralisation et de coefficient tampon du liquide Nº 10**

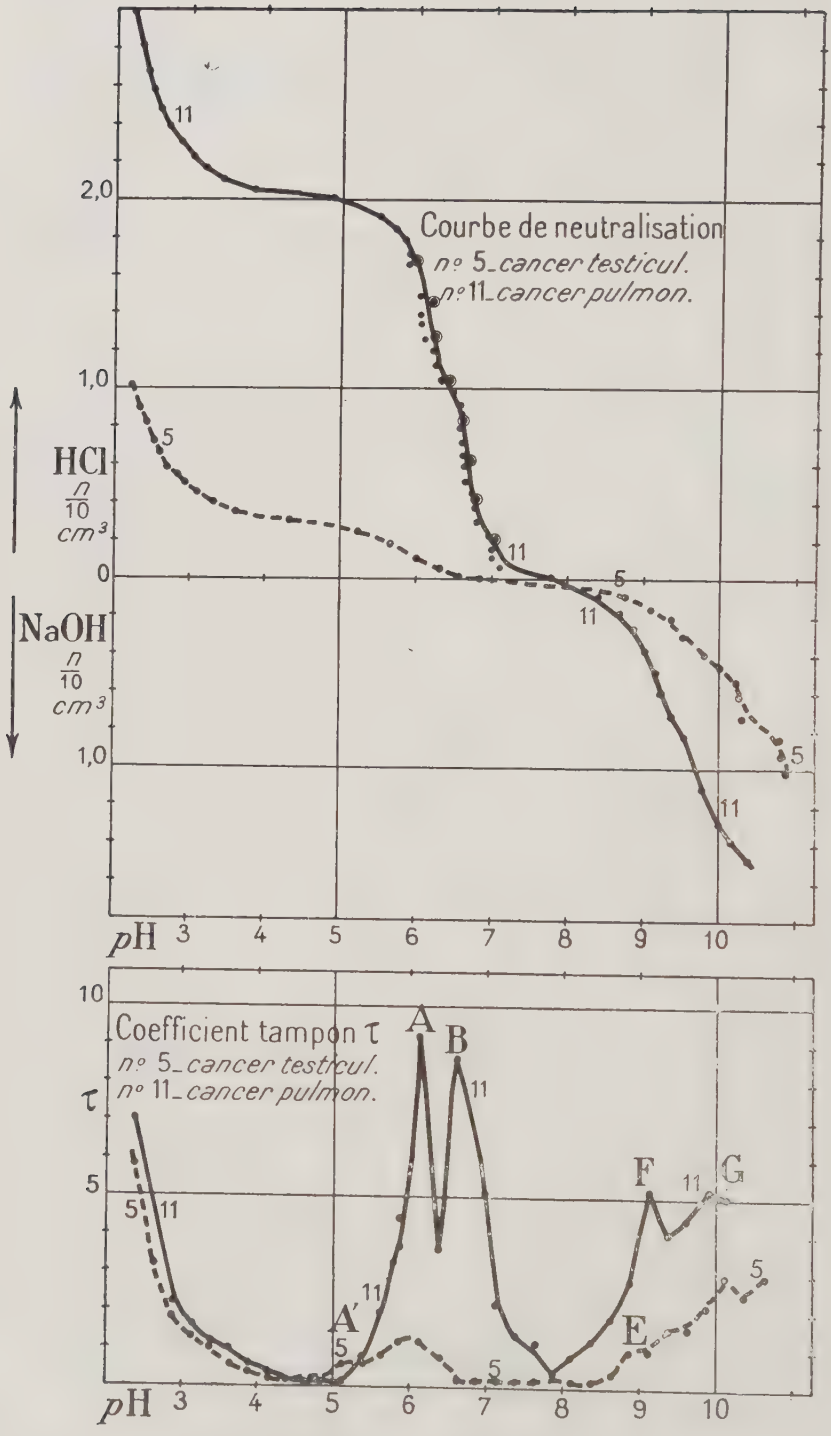


Fig. 3. — **Courbes de neutralisation et de coefficient tampon des liquides Nº 5 et 11**

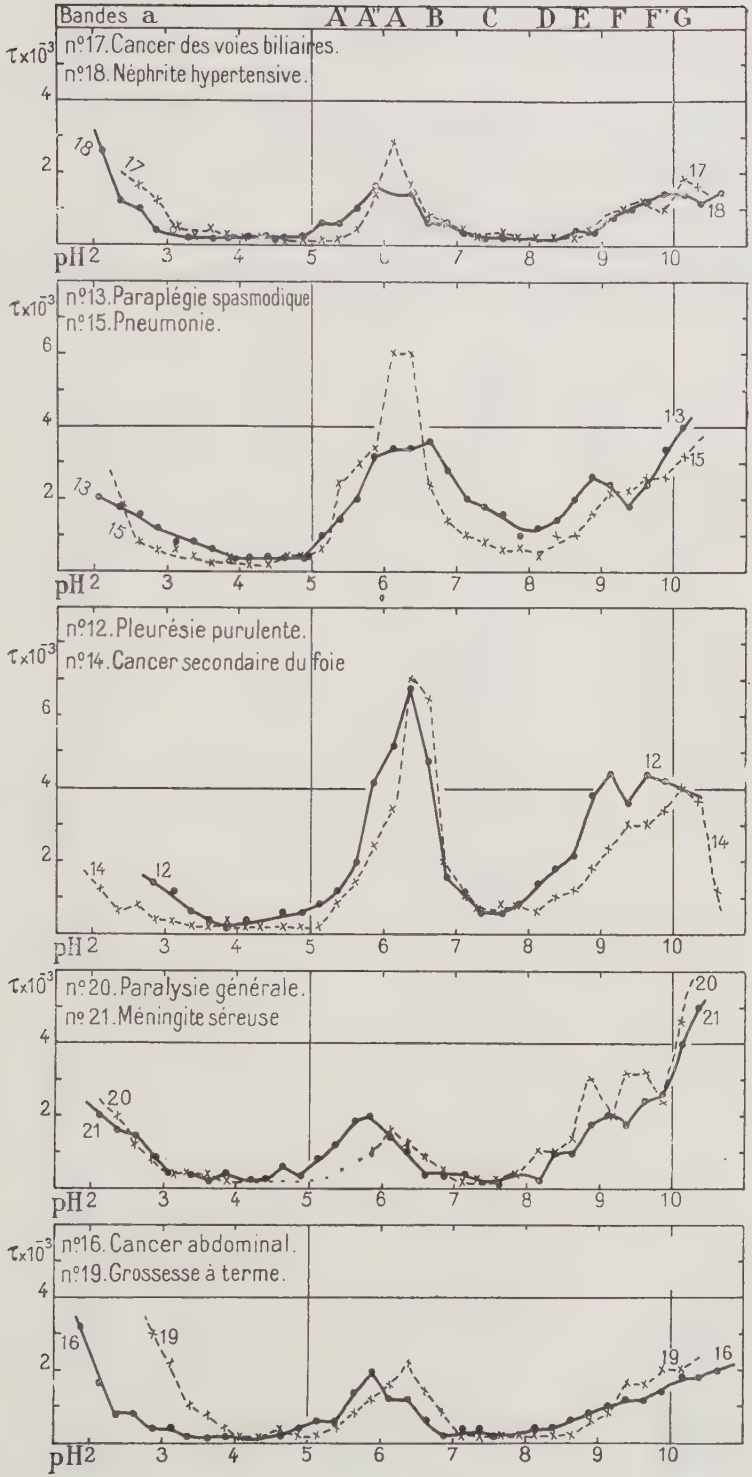


Fig. 4. — **Courbes de coefficient tampon des liquides céphalo-rachidiens Nº 12 à 21**

Exemple d'une courbe de neutralisation (n° 20) du liquide céphalo-rachidien.

Diagnostic: *Paralysie générale:* dilution du liquide 8 % (eau distillée physiologique). $pH = mV \times K + pH_0$, $pH_0 = 1{,}17$; $K = 0.0194$.

HC1 N/10	NaOH N/10	mV.	pH.
—	0	289	6,77
—	0,04	343	7,82
—	0,07	354	8,03
—	0,08	356	8,07
—	0,10	365	8,25
—	0,12	370	8,34
—	0,15	372	8,38
—	0,19	384	8,61
—	0,22	390	8,73
—	0,25	394	8,81
—	0,28	398	8,89
—	0,31	400	8,93
—	0,37	402	8,96
—	0,41	410	9,12
—	0,43	412	9,16
—	0,48	419	9,29
—	0,53	421	9,33
—	0,57	424	9,39
—	0,62	426	9,43
—	0,68	434	9,58
—	0,72	436	9,62
—	0,77	441	9,72
—	0,81	445	9,80
—	0,88	451	9,91
—	0,96	462	10,13
—	1,04	465	10,19
—	1,15	469	10,26
—	1,26	472	10,32
—	1,42	477	10,42
0	—	290	6,79
0,03	—	281	6,62
0,18	—	249	6,00
0,42	—	130	3,69
0,45	—	110	3,30
0,48	—	98	3,07
0,50	—	86	2,83

0,54	—	76	2,64
0,58	—	67	2,46
0,62	—	61	2,35
0,65	—	58	2,29

Exemple d'une courbe de coefficient-tampon (n° 20).
Diagnostic: *Paralysie générale.*

$$t = \frac{\Delta m}{\Delta pH} = \frac{\Delta q.\ n}{\Delta pH.\ v} = \Delta q \times 20.10^{-3}$$

$n = 0,1$; $pH = 0,25$; $v = 20$ cm³.

pH.	Δq	t ($\times 10^{-3}$)
2,37	0cc67—0,57	2,0
2,62	0,57—0,51	1,2
2,87	0,51—0,47	0,8
3,12	0,47—0,45	0,4
3,37	0,45—0,43	0,4
3,62	0,43—0,41	0,4
3,87	0,41—0,40	0,2
4,12	0,40—0,39	0,2
4,37	0,39—0,38	0,2
4,62	0,38—0,37	0,2
4,87	0,37—0,35	0,4
5,12	0,35—0,33	0,4
5,37	0,33—0,29	0,8
5,62	0,29—0,24	1,0
5,87	0,24—0,19	1,0
6,12	0,19—0,11	1,6
6,37	0,11—0,05	1,2
6,62	0,05—0,01	0,8
6,87	0,01+0,01	0,4
7,12	0,02—0,01	0,2
7,37	0,03—0,02	0,2
7,62	0,04—0,03	0,2
7,87	0,06—0,04	0,4
8,12	0,11—0,06	1,0
8,37	0,16—0,11	1,0
8,62	0,23—0,17	1,4
8,87	0,38—0,23	3,0
9,12	0,48—0,38	2,0
9,37	0,64—0,48	3,2
9,62	0,80—0,64	3,2
9,87	0,92—0,80	2,4
10,12	1,15—0,92	4,6

Les inflexions des courbes de neutralisation se traduisent sur les courbes de coefficient-tampon par des sommets nommés bandes, dont les maxima se sont montrés dans les 21 cas examinés de nombre et d'intensité variables. Trois à quatre bandes particulièrement importantes et presque générales sont situées, la première A à pH 6,2, la seconde B à pH 6,6, la troisième F à pH 9,3, et la quatrième E à pH 8,6. D'autres bandes moins fréquentes et dont une dizaine a été reconnues jusqu'à présent apparaissent dans les cas divers et sont énumérées dans le tableau I.

Interprétation. — En jetant un coup d'œil sur l'ensemble des courbes de coefficient-tampon on est frappé par l'apparition régulière et constante sur chacune d'elles de trois groupes de sommets, limités à des zones de pH toujours identiques. Ces groupes de maxima sont séparés par deux dépressions d'étendue variable situées toujours dans la même zone de pH où le coefficient-tampon est presque nul ou très faible. Le premier des trois groupes, pauvre en bandes, commence à un pH au-dessous de 2 et s'étend jusqu'à pH 3 à 3,5; ici nous plaçons la bande *a* de pH 2,6 présente seulement dans certaines affections et qui manquait dans nos premiers cas publiés (76) (comparer le tableau des pH maxima). Vient ensuite une dépression de très faible coefficient-tampon qui s'étend entre pH 3 à 5. Dans cette région pour tous les cas examinés, quelle que soit l'affection, une minime quantité d'acide ajouté a provoqué une grande variation du pH correspondant qui se traduit sur la courbe de neutralisation par une longue pente. En cherchant une interprétation possible de cette particularité régulière constatée sur toutes les courbes, nous sommes tenté de nous demander si cette zone de faible coefficient-tampon ne pourrait pas correspondre aux points isoélectriques de certains protides des liquides céphalo-rachidiens. Au milieu de chaque courbe de coefficient-tampon, dans la zone comprise entre pH 5 et 7 on voit un groupe très important plus ou moins riche en sommets dont l'intensité est variable suivant les cas. Les bandes trouvées sont appelées A", A', A et B. Les bandes A et B sont présentes dans la majorité des cas. Dans les cas de méningites, la bande A manque et est remplacée par la bande A".

On sait que les maxima de coefficient-tampon correspondent en général aux constantes de dissociation (pK) des

Tableau I

pH des divers maxima des courbes de coeficient-tampon des liquides cephalo-rachidiens.

Diagnostic	Femme normale ?	Cancer testiculaire	Cancer pulmonaire	Cancer secondaire du foie	Cancer abd. (ascite cancer.)	Cancer des voies biliaires	Grossesse à terme	Méningite séreuse	Méningite syphilitique ?	Méningite pneumococ.	Méningite séreuse	Tabès au début	Paralysie générale	Troubles moteurs Wass. +	Paraplégie spasmodique progressive	Syndrome pyramidal bilatéral	Pneumonie lobaire	Néphrite hypertensive + hypertension rachidienne	Pleurésie purulente Wass +	Epilepsie	Polynévrite alcoolique	Moyenne de la bande
N° / Bandes	X	V	XI	XIV	XVI	XVII	XIX	IV	VI	VII	XXI	II	XX	IX	XIII	VIII	XV	XVIII	XII	I	III	pH
a	?	?	?	2,6	2,6	2,8	—	—	?	?	2,6	?	—	?	2,6	?	—	2,5	—	?	?	2,6
A'	5,4	5,3	5,4	—	5,2	—	—	—	—	—		—	—	—	—	5,4	5,4	5,2	—	—	—	5,3
A''	—	—	—	—	5,8	—	—	5,8	5,8	5,8	5,8	—	5,8?	—	5,8	—	—	5.8	5,8	—	5,8	5,8
A	6,2	6,1	6,2	6,4	6,4	6,2	6,4	—	—	--	—	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2	6,4	6,4	6,2	6,2	6,2
B	6,6	—	6,6	6,6	—	—	—	6,4	6,6	6,6	6,8	6,6	—	6,6	6,6	6.6	—	6,8	—	6,6	—	6,6
C	—	—	—	7,6	—	—	—	—	7,2	—	—	7,4	—	—	—	—	—	—	—	7,2	7,2	7,4
D	—	—	—	—	—	—	—	8,1	8,0	?	—	—	8,2	—	—	—	—	—	—	?	—	8,1
E	8,6	8,8	8,6	8,4	—	—	8,8	—	—	?	8,4	8,6	8,8	8,4	8,8	8,6	—	8,6	8,4	?	8 6	8,6
F	9,3	9,3	9,3	9,4	9,4	9,2?	9,4	—	9,2	?	9,3	9,3	9,4	9,2	9,2	9,3	9,2	9,3	9,3	?	—	9,3
F'	—	—	—	—	—	9,6	—	—	9,6	?	-	9,6	—	9,6	—	—	9,6	—	9,6	?	—	9,6
G	9,9	10,1	9,9	9,9	10,1	10,1	9,9	—	—	?	9,9	—	—	—	—	9,9	—	10,1	—	?	—	9,9-10

valences des corps en solution, dont inversement il est possible de faire l'analyse par la courbe de coefficient-tampon. La bande A correspond vraisemblablement à la dissociation de la première valence du CO^3H^2 ($pK_1 = 6,4$); la bande B à la seconde valence de l'acide phosphorique ($pK_2 = 6,7$).

Quant à la bande A' elle manifeste habituellement sa présence quand A" manque, sauf dans deux cas où A', A" et A sont à la fois présentes. Nous ne savons pas à quoi attribuer ces deux bandes A' et A": soit les considérer comme une constante de dissociation de la 3e valence de l'acide citrique [1]) ($pK_3 = 5,50$ ou $5,70$), mais il manque les deux autres valences, soit comme une modalité de la bande A.

Le troisième groupe de sommets renfermant les maxima E, F, F' et G, est située entre pH 8,2 et 10. Nous avons une interprétation plausible seulement pour la bande F de pH 9,3 qui est presque constante dans tous les cas examinés et qui peut correspondre à des composés ammoniacaux. Il est intéressant de noter ici que la présence de l'ammoniaque dans le liquide céphalo-rachidien animal et humain a été constatée par M. Thomas (77). Il est possible que l'ammoniaque n'existe qu'en trace infime dans le liquide céphalo-rachidien examiné immédiatement après la prise et qu'elle se forme dans les heures qui suivent celle-ci (comme l'a démontré M. Parnas pour l'ammoniaque du sérum sanguin). Entre le deuxième et le troisième groupe de sommets, on trouve une seconde dépression de coefficient-tampon très faible ou nul entrecoupée, dans de rares cas, par de faibles bandes C et D. Cette zone, présente dans tous nos cas examinés, comme dans les sérums sanguins étudiés par Mlle M. Gex, s'étend en moyenne entre pH 7 et 8,2, ce qui correspond aux limites habituelles des pH trouvés sur des liquides céphalo-rachidiens normaux et pathologiques. Nos courbes montrent aussi que le liquide céphalo-rachidien est beaucoup plus tamponné du côté acide que du côté alcalin. Cette zone particulière nous permet de comprendre la grande variabilité des données apportées par les divers auteurs sur le pH du liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. Certains sont d'accord pour considérer entre 7,2 et 7,9 les limites du pH du liquide céphalo-rachidien; d'autres le situent valeurs allant même jusqu'à 8,1.

---

[1]) Thunberg, Nitzescu et Georgescu ont trouvé dans le liquide céphalo-rachidien un taux de l'acide citrique égal à 60—80 mg %.

En fait, nous constatons que le liquide céphalo-rachidien est très peu tamponné du côté alcalin, de telle sorte que la moindre agitation, soit au moment de la ponction, soit au cours des mesures, risque d'entraîner une élévation accidentelle de son pH, et l'on peut se demander si cette cause d'erreur n'expliquerait pas certains désaccords entre les valeurs trouvées par les différents auteurs.

Lorsqu'on veut classer les bandes particulières trouvées dans les liquides pathologiques par rapport aux affections dont ces liquides proviennent, on peut noter que dans les 4 cas de *méningites* de formes différentes, on a constaté la présence de la bande A" de pH 5,8 et l'absence constante de la bande voisine A de pH 6,2, de telle sorte qu'on pourrait se demander si le corps supportant la bande A" n'est pas en rapport avec l'abaissement du pH observé au cours de méningites. Pour les 4 cas de liquide à WASSERMANN *positif*, nous avons observé la présence de la bande particulière F' de pH 9,6 qui existait aussi dans un cas de *pneumonie lombaire* et dans un cas de *cancer des voies biliaires* dont le WASSERMANN n'a pas été vérifié.

Les courbes de coefficient-tampon de 5 liquides *cancéreux divers* montrent peu de différence avec celles d'autres liquides. On peut y noter la présence constante de la bande G vers pH 10, que nous avons trouvée dans 3 autres cas, dont un de *grossesse à terme*. Il est intéressant aussi de noter pour les cas de cancer, l'absence fréquente de la bande générale B de pH 6,6 (dans 3 cas sur 5) correspondant à la deuxième valence de l'acide phosphorique, ce qui permet de supposer une diminution des phosphates inorganiques dans le liquide céphalo-rachidien de certains cancéreux.

Ces liquides de *cancers* ont tous montré une clarté et transparence parfaites avec pression normale. L'albumine a été dosée dans 3 cas seulement: dans un cancer pulmonaire son taux était légèrement élevé; dans un cancer gastrique avec métastase hépatique dans sa période cachectique, le liquide ponctionné un mois avant la mort a donné un taux d'albumine normal, 22 mg %, cellules 3; enfin dans un *cancer abdominal*, avec ascite hémorragique, la quantité d'albumine était également normale.

Il y aurait intérêt à poursuivre l'étude de la signification des diverses bandes au point de vue analytique. Avec la diversité des cas examinés, il nous est encore pour le moment impossible de savoir si les différences qu'on voit entre certains groupes de courbes sont liées aux constituants anormaux du céphalo-rachidien et si elles ont une valeur diagnostique systématique. Sans qu'il soit possible d'être assuré de la généralisation de ces données, il semble néanmoins pour le moment que l'emploi de courbes de neutralisation puisse conduire pour l'étude du céphalo-rachidien à une technique intéressante, nous permettant de suivre sur une courbe la composition chimique du liquide et ses variations.

Deuxième Chapitre

ÉTUDE DES LIQUIDES CÉPHALO-RACHIDIENS PAR LA CATAPHORÈSE

Si nous considérons le liquide céphalo-rachidien comme une humeur de notre organisme, restant sous certaine dépendance de la composition physico-chimique du sang dont il est séparé par la barrière hémato-méningée, il est logique de se demander quels sont les points isoélectriques des liquides céphalo-rachidiens et leurs variations au cours de certains processus pathologiques. Nous savons déjà d'autre part que les diverses affections sont capables de donner des variations des points isoélectriques du sérum sanguin, notion assez récente mais importante qui a été introduite en pathologie en 1924 par MM. Vlès et de Coulon (78). Participant, sous la direction de M. Vlès aux mesures systématiques des points isoélectriques de sérums cancéreux qu'effectue l'Institut de Physique biologique, guidé par ses précieux conseils, nous avons appliqué la même méthode de cataphorèse, employée par Vlès et de Coulon (79) pour la détermination des points isoélectriques du sérum, à l'étude des liquides céphalo-rachidiens.

Notre but est de donner ici une description détaillée de la technique poursuivie et les résultats obtenues sur des liquides céphalo-rachidiens étudiés.

Technique. — Nous avons examiné 15 céphalo-rachidiens divers par la méthode de cataphorèse établie par MM. Vlès et de Coulon pour la détermination du point isoélectrique de sérums humains. Voici la liste des cas examinés:

n° 1: épilepsie; n° 2: tabès au début; n° 3: cancer gastrique; n° 4, 5, 6, 7 et 8: paralysie générale; n° 9: schizophrénie; n° 10: démence alcoolique; n° 11: méningite séreuse; n° 12: crises épileptiques avec atrophie du nerf optique (tumeur cérébrale? pas de stase papillaire); n° 13: hémiplégie par un ictus d'origine hypertensive; n° 14: psychose post-traumatique avec un liquide xanthochromique; n° 15: psychose dépressive avec alcoolisme chronique.

On trouvera plus loin dans le tableau synoptique, l'âge, le sexe et les dosages de laboratoire, effectués pour chaque cas

sur le même échantillon du liquide prélevé. Sur le même tableau nous indiquons aussi les résultats obtenus par la cataphorèse.

Le liquide céphalo-rachidien est pris au lit du malade, le matin, pas toujours à jeûn. Une partie va servir aux examens de laboratoire, une autre partie, de quantité variable suivant le cas (de 3 à 6 cm^3), est conservée dans la glacière jusqu'au moment de la cataphorèse. Pour étudier le comportement du liquide cérébrospinal, placé dans le champ d'un courant continu à des pH différents, nous avons employé la méthode et le matériel de Vlès et de Coulon. Ce matériel comprend une série de 3-7 tubes en U avec leurs branches transversales en H d'équilibration hydrostatique, 6-14 godets, 2 siphons courbés et une planche support avec contacts électriques. La planche de support doit être placée près d'une source d'un courant continu de 220 volts. Le système doit avoir aussi un milliampèremètre branché en série.

Marche d'une cataphorèse de liquide céphalo-rachidien. — Pour faire la détermination du point isoélectrique d'un liquide céphalo-rachidien, nous préparons d'avance 3 à 7 solutions physiologiques (NaCl 9‰) de pH allant de 4 à 9,5. Ensuite nous diluons la petite quantité du liquide, mise à notre disposition, dans de l'eau physiologique pour avoir plusieurs échantillons de pH différents correspondant au nombre de tubes mis en marche. La dilution varie de 8 à 25% suivant le cas. Chaque échantillon du liquide dilué, est ajusté au pH de la solution physiologique correspondante, préparée auparavant à l'aide des électrodes d'antimoine. On dispose ensuite les tubes en U avec leurs branches transversales en H et les godets sur la planche de support. On les remplit en mettant dans leur branche communicante le liquide dilué, et dans les ampoules terminales et dans les branches transversales en H de la solution physiologique de même pH. On a soin de chasser les bulles d'air de toutes les branches et surtout des robinets pour ne pas empêcher l'équilibration hydrostatique et le passage du courant. On ouvre les robinets des branches en H pour équilibrer hydrostatiquement les niveaux des godets. Après une vingtaine de minutes d'équilibration on ferme ces robinets et on ouvre les robinets des tubes en U en faisant passer le courant électrique de 220 volts. L'intensité du courant varie

entre 2,6 à 3 milliampères suivant les cas pour une différence de potentiel de 16 à 20 volts aux bornes des différents tubes. Il faut que cette différence de potentiel soit la même pour chaque tube (à 2-3 volts près). On laisse passer le courant pendant 1 h. 30 à 2 h. sans toucher au système pendant le passage du courant. Ce temps passé, on ferme les robinets des tubes en U et on arrête ensuite le courant. Deux séries de tubes à essai lavés et séchés, correspondant en nombre aux ampoules des tubes en U, vont recevoir leur contenu qui renferme en suspension les produits transportés. Le liquide de chaque ampoule est versé dans un tube à essai portant sur une étiquette son pH et le signe de son pôle électrique. On prélève ensuite avec une fine pipette 2 cm^3 de chaque tube de la première série qu'on ajoute à 4 cm^3 d'un mélange d'alcool-acétone (1:1) mesurés à l'avance dans les tubes de la seconde série. On agite bien chaque tube et on laisse déposer pendant 3-12 heures pour faire ensuite la lecture de la cataphorèse.

Interprétation d'une cataphorèse de liquide céphalo-rachidien. — La cataphorèse peut nous indiquer les points isoélectriques et les points neutres de seconde espèce du liquide céphalo-rachidien par l'inversion du transport. On sait que les substances protéiques (comme d'ailleurs tous les ampholytes ayant à la fois des valences acides et basiques) mises dans des tubes en U parcourus eux-mêmes par un courant continu, subissent vers l'un des pôles un transport dont le sens dépend de la réaction du milieu. Dans les milieux très acides (pH bas), les protides usuels vont vers le pôle négatif et sont donc chargés positivement, dans les milieux très alcalins (pH élevés), ils vont vers le pôle positif et sont chargés négativement. Entre ces deux états extrêmes il y a un pH particulier appelé point isoélectrique, pour lequel se produit l'inversion du transport et où l'ampholyte est pratiquement neutre au point de vue électrique. On sait qu'un ampholyte monovalent a un point isoélectrique, et un ampholyte polyvalent peut en avoir plusieurs; un mélange de plusieurs ampholytes (cas habituel des substances protéiques du sérum sanguin ou du liquide céphalo-rachidien) est susceptible de montrer dans l'échelle des pH une série de points, les uns appartenant à chacun des constituants, les autres à des complexes éventuels entre ceux-ci. Si nous représentons le sens du transport par une flèche, lorsqu'on se trouve au point isoélectrique, la flèche indiquant le

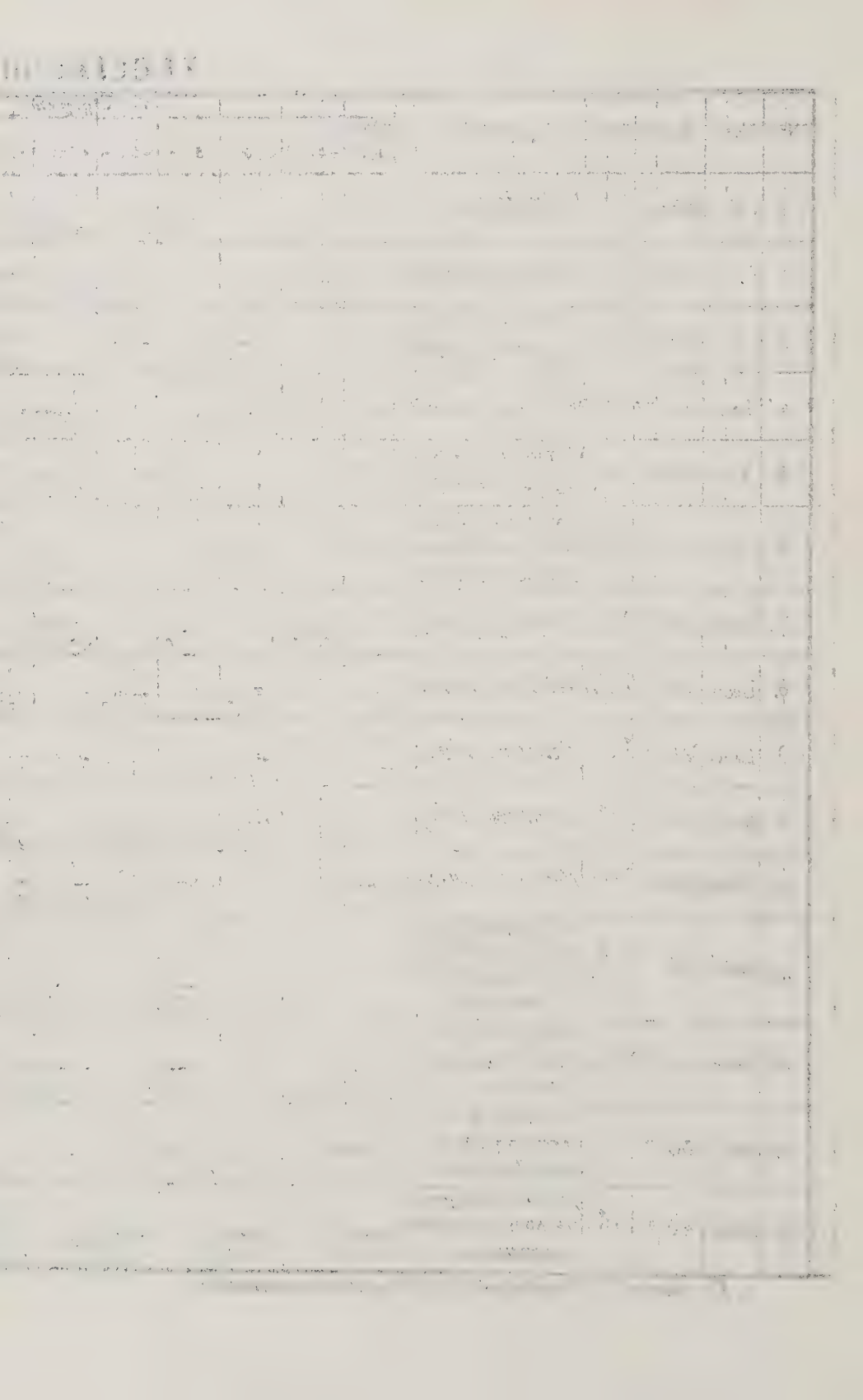
transport vers le pôle négatif et celle figurant le transport dans le sens contraire doivent se rencontrer | + —▸ — | + ◂— —
pH4 pHi pH5
En cas de deux ou plusieurs points isoélectriques (cataphorèse des complexes d'ampholytes), on trouve entre deux points isoélectriques voisins un pH pour lequel la disposition des flèches est inverse: les deux flèches voisines s'écartent + ◂— — + —▸ —| Dans ce point la cataphorèse effective du
pH6 pN pH7
système sera en apparence nulle ou égale dans les deux sens. Ce point est appelé par Vlès point neutre de seconde espèce.

Ceci posé examinons le contenu des tubes d'une cataphorèse après la précipitation par un mélange d'alcool-acétone. Les produits transportés par le courant (durant la cataphorèse) et ensuite précipités, se présentent principalement sous deux formes différentes: *flocons* et *précipités;* ces deux espèces ont été aussi trouvés par Vlès et de Coulon dans la cataphorèse de sérums sanguins, mais en beaucoup plus grande quantité. Les flocons seuls, de dimensions variables existent surtout dans les pH bas jusqu'à 6 et dans les pH élevés au-dessus de 9 (moins fréquents). Dans les pH intermédiaires, on trouve des flocons mélangés aux précipités, ou des *précipités seuls* selon le cas examiné et le pôle électrique. Les produits appelés flocons présentent certains caractères macroscopiques, qui permettent de les distinguer des précipités. Les flocons de céphalo-rachidien se montrent comme une masse légère, fine, de faible quantité dans les cas d'un taux normal d'abumine. Leur couleur est bleuâtre, et devient blanche quand ils sont en grande quantité. La masse des flocons transportés augmente habituellement avec l'élévation du taux de l'albumine dans les liquides céphalo-rachidiens, sauf pour la paralysie générale où, malgré un taux d'albumine assez élevé, tous les cas examinés ont montré dans toute l'échelle des pH une très faible quantité de flocons transportés. Les flocons surnagent après une faible agitation et ne sont pas adhérents au fond des tubes. Vlès et de Coulon ont décrit une propriété qui peut permettre la distinction des flocons et des précipités. Elle est fondée sur la polarisation du Tyndall. Les flocons dispersés par agitation fournissent une pseudo-solution opalescente, bleuâtre, dans laquelle la lumière diffusée à 90° présente une notable polarisation. Les tubes contenant le précipité donnent après une forte agitation

TABLEAU II.

Nº	Nom.	Age	Sexe	Diagnostic.	pH. différents: Pôle +4,0 -	+4,5 -	+5,0 -	+5,5 -	+6,0 -	+6,5 -	+7,0 -	+7,5 -	+8,0 -	+8,5 -	Pôle +9,5 -	Albumine °/oo	B.W.	Dilution du liquide	Observations.
1	X.	24 ans	♂	*Epilepsie*		F F		F F		FP FP			P P		P	0gr 20	nég	4%	–
2	X.	56 »	♂	*Tabès au début*		F F			F F		P F	P P		P P		0, 56	+ +	8%	–
3	H.	30 »	♀	*Cancer gastrique avec métastase hép.*			F F				FP P			FP F		0, 22	nég.	11%	–
4	Lag.	47 »	♂	*Paralysie générale*	F		F F			F FP		FP FP		FP FP	FP FP	?	+ +	7,1%	*Faible transport*
5	Lu.	57 »	♂	*Paralysie générale + signes de tabès*	F F			F F		P FP		FP FP		FP FP	F	?	+	10%	*Faible transport*
6	Hu.	44 »	♂	*Paralysie générale plus hypertension arter. (ancien ictus)*			F F			P P			FP FP			0,50	+ +	25%	*Faible transport*
7	Lack	50 »	♂	*Paralysie générale*		F F		F F		FP P		FP P				0, 40	+ +	22%	*Faible transport*
8	Leon.	45 »	♂	*Paralysie générale*			F F		F P		FP FP		P P			0, 45	+ +	22%	*Faible transport*
9	Lauer	29 »	♂	*Schizophrénie*			F F			P P				P P		?	nég.	17%	–
10	And.	50 »	♂	*Démence alcoolique*			F F		FP FP		FP FP		FP FP			0,30	nég.	12%	–
11	Ling.	23 »	♂	*Méningite séreuse*	F F			F F		FP FP		P FP	FP FP		F	0, 22	nég.	11%	–
12	Bonn.	52 »	♂	*Crises épileptiques avec atrophie du nerf optique droit (tumeur??)*		F F		F F		P P		P P				0,35	nég.	21%	–
13	Sav.	46 »	♂	*Hémiplégie par ictus. Hypertension artérielle.*	F F			F F		P F		P F				0,30 – 0,35	nég.	20%	*Transport appréciable*
14	Schl.	36 »	♂	*Psychose post-traumatique. Xanthochromie.*	F F			F F				P F				0,88	nég.	16,1%	*Très grand transport*
15	Ball	40 »	♂	*Psychose dépressive avec alcoolisme chronique.*	F F		F F		F P		P P		FP FP			?	nég.	11%	–

F = flocons P = précipités FP = flocons + précipités



un liquide trouble grisâtre qui ne possède pas cette propriété de polarisation. On examine ce phénomène en regardant chaque tube (éclairé par dessous) à travers un prisme biréfringent de Wollaston qui fournit deux images polarisées rectangulairement. Les deux images du tube de flocons montrent une lumière très inégale d'intensité; au contraire, les deux images du tube de précipités sont presque égales. Les précipités seuls se montrent sous forme d'une poussière grisâtre, adhérente au fond des tubes. Ils ne flottent qu'après une forte agitation. Ces précipités semblent être constitués surtout par des sels transportés par le courant. Entre ces deux formes bien distinctes de la substance transportée, il existe des formes intermédiaires constituées par un mélange de flocons et de précipités où chacun d'eux peut dominer par sa quantité; leur couleur est blanc-grisâtre. En dehors de ces formes typiques, on peut trouver des lames, présentes presque exclusivement dans les pH bas jusqu'à 6. Elles proviennent d'un anneau bleuâtre déposé sur les parois des tubes, à l'endroit du contact des surfaces liquides avec la paroi. Nous trouvons aussi ces lames parmi les produits de la cataphorèse du sérum sanguin. Dans les pH situés entre 6 et 9, les anneaux sont peu importants et de couleur grisâtre. Il arrive parfois de trouver dans les tubes des filaments dont la nature nous échappe.

Résultats de la cataphorèse des liquides céphalo-rachidiens. — Pour donner une vue d'ensemble sur les résultats obtenus par la cataphorèse des liquides céphalo-rachidiens, nous avons résumé, dans un tableau synoptique, pour chaque cas examiné le transport électrique aux différents pH, le taux d'albumine, la réaction de Wassermann pour un même échantillon de liquide, ainsi que le pourcentage de liquide utilisé pour la cataphorèse. La flèche montre le pôle électrique vers lequel la substance, sous forme de flocons (F), de précipité (P), ou de flocons-précipité (FP), a été transportée en plus grande quantité. Les pôles, pour chacun des échantillons de pH, sont indiqués par les signe + et —. Nous allons décrire successivement chaque cas examiné présenté dans le tableau II.

En premier lieu se présentent 5 cas de *paralysie générale*. Il s'agissait d'hommes entre 44 et 57 ans présentant les symptômes cliniques de la paralysie générale avec des réactions sérologiques positives dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Le taux de l'abumine rachidienne oscillait

dans les cas dosés entre 0 gr. 40 et 0 gr. 50 par litre. Malgré ce taux relativement élevé de leur albumine, la quantité de la substance transportée par le courant électrique dans les pH différents était extrêmement faible, parfois encore plus faible que dans les cas qui ont eu un taux normal d'albumine. Ce transport n'a pas augmenté avec l'élévation du pourcentage du liquide céphalo-rachidien utilisé pour la cataphorèse. Cela nous indique déjà le caractère bien spécial des céphalo-rachidiens paralytiques, dont les protides semblent présenter une faible dissociation des valences ou être formés de très lourdes molécules. Les points isoélectriques [1]) des liquides paralytiques diffèrent d'un cas à l'autre pour les quelques exemples étudiés par nous, ce qui permet de supposer l'influence de certains facteurs individuels. Dans trois de ces cas (n° 6, 7, 8), la zone de pH explorée (4-9,5) ne nous a indiqué qu'un point isoélectrique inférieur à pH 5. Le cas n° 4 montre un point isoélectrique placé vers pH 7; le cas n° 5, qui possède aussi tous les signes du tabès, présente un point isoélectrique situé entre pH 7,5 et 8,5 et un transport égal aux deux pôles vers pH 4 (point singulier). Il est bien possible que les propriétés des points isoélectriques du liquide céphalo-rachidien paralytique et surtout le faible transport électrique de sa substance protéique puissent avoir certains rapports avec les réactions de floculation caractéristiques pour la paralysie générale. Dans un cas de *tabès au début* nous avons constaté un point isoélectrique vers pH 6.5 et un autre au-dessous de 4,5 avec un point neutre entre 4,5 à 6,0. Dans un cas de *cancer gastrique* avec métastase hépatique le liquide céphalo-rachidien avec un taux normal d'albumine, examiné 1 mois avant la mort du sujet, a donné un point singulier vers pH 7 (quantité égale de la substance transportée aux deux pôles) et un point isoélectrique au-dessus de 9,5. Un liquide provenant d'un malade *schizophrénique* a donné un point isoélectrique au-dessus de pH 8,5 pour les précipités et un autre au-dessous de pH 5,0 pour les flocons avec un point neutre entre pH 7—8. Un cas de *démence alcoolique* a présenté un point isoélectrique vers

---

[1]) Nous ne sommes pas sûr que les substances transportées soient formées exclusivement de protides ou même d'ampholytes, et que par conséquent la signification des points de l'inversion du transport soit rigoureusement celle d'un point isoélectrique.

pH 6,5 et un autre au-dessous de pH 5 avec un point neutre vers pH 5,5. Pour les points isoélectriques trouvés au cours de *l'épilepsie, de la méningite séreuse,* de la *psychose dépressive* et de la *tumeur cérébrale,* nous renvoyons au tableau synoptique où ces cas sont présentés. Enfin deux cas méritent une attention particulière: 1) une *hémiplégie* par ictus d'origine hypertensive, et 2) une *psychose post-traumatique* avec un liquide xanthochromique. Ces deux derniers cas ont eu un taux d'albumine faiblement élevé dans l'un et fortement élevé dans l'autre. Tous deux montrent un seul point isoélectrique placé au-dessus de pH 7,5 et une très grande quantité de produits transportés au pôle négatif. Ces produits sont composés presque exclusivement de flocons dont la quantité apparente croît avec la valeur du pH. Nous croyons que cette abondante masse de flocons, dont l'aspect ressemble à celui obtenu par la cataphorèse d'un sérum sanguin, peut être mise en relation avec le passage des éléments sanguins dans le liquide céphalo-rachidien par suite d'une lésion vasculaire causée par le traumatisme ou une autre affection. La cataphorèse d'un liquide *normal* n'a pas été effectuée n'ayant pu nous procurer un tel liquide.

Avec le petit nombre de cas examinés et correspondant à des affections diverses, nous nous contentons pour le moment de citer simplement les résultats obtenus sans entrer dans les détails d'une interprétation possible. L'étude du liquide céphalo-rachidien par cette méthode nous paraît assez intéressante pour être continuée. Mais pour tirer des conclusions valables, il faut avoir pour chaque affection un nombre de cas beaucoup plus considérable.

Troisième Chapitre

ÉTUDE DE L'ALEXINE ET DE L'HÉMOLYSINE NORMALE DANS CERTAINS LIQUIDES CÉPHALO-RACHIDIENS

Introduction. — La question de savoir si le céphalo-rachidien normal et pathologique, renferme de la sensibilisatrice hémolytique normale et du complément a suscité la curiosité des chercheurs déjà au début de notre siècle. En 1900, Levandowsky annonce l'absence de l'hémolysine et du complément dans le liquide céphalo-rachidien normal exempt de sang. Plaut confirme les recherches de Levandowsky. En 1911, Ciuca (89) signale l'absence de l'alexine dans 30 cas étudiés par lui parmi lesquels se trouvent aussi 8 cas de méningite tuberculeuse, 3 cas de paralysie générale et quelques cas de fièvre typhoïde. Dans la même année Danielopolu (81) a remarqué le fait que le liquide normal, comme aussi le pathologique, lyse complètement les globules rouges du chien, incomplètement ceux du lapin, mais pas du tout les globules de Mouton. A la même époque, Weil et Kafka (38) ont rapporté que le liquide céphalo-rachidien normal ne renferme ni de sensibilisatrice hémolytique ni de complément, qui cependant peuvent apparaître dans certains cas pathologiques, soit ensemble sous forme d'un complexe hémolytique, soit séparés. Le complexe hémolytique apparaît habituellement dans le cas de méningite aiguë, la sensibilisatrice hémolytique normale dans ceux de la paralysie générale. Ces faits sont aujourd'hui généralement admis, mais on discute encore la fréquence de la réaction hémolytique du liquide céphalo-rachidien dans les diverses autres affections. Boas et Neve (40) et d'autre part Kafka indiquent une réaction hémolytique positive dans certains liquides de la syphilis secondaire et tertiaire, du tabès et de la syphilis cérébrale. Singer et Woldrich (47) trouvent une réaction hémolytique positive dans certains cas de diabète, d'anémie pernicieuse, d'urémie et de sclérose rénale; cette constatation demande encore une vérification. Benda (82) a pu remarquer l'apparition de l'hémolysine dans le liquide céphalo-rachidien des

femmes enceintes. On note aussi une réaction hémolytique positive dans certains cas de typhus exanthématique. La constatation de la présence de la sensibilisatrice hémolytique normale dans certains liquides céphalo-rachidiens pathologiques pose la question de son origine: est-elle d'origine sanguine ou locale? Pour le moment on n'est pas encore arrivé à démontrer l'origine extra-sanguine de l'hémolysine normale dans le liquide céphalo-rachidien. Il est probable que dans les cas où elle existe, elle est d'origine sanguine à la suite d'un changement de la perméabilité hémato-méningée qui la laisse passer. Elle est aussi détruite par le chauffage à 56°, ce qui la distingue de l'immuno-sensibilisatrice. Le complément peut aussi passer dans le liquide céphalo-rachidien au cours de certaines affections comme la paralysie générale ou la méningite aiguë. Bordet (83) indique que le liquide céphalo-rachidien, de même que l'humeur aqueuse de l'œil, ne renferment pas d'alexine. Cette dernière ne passe pas même quand l'inflammation détermine un afflux des leucocytes. On arrive cependant à trouver dans le liquide un peu d'alexine au cours de la méningite aiguë (Kafka) et de la paralysie générale (Boas et Neve). Kafka, Gœckel, et d'autre part Banchieri admettent la présence habituelle du seul chaînon moyen du complément dans le liquide céphalo-rachidien non pathologique. En présence de ces données nous étions curieux de voir si, avec une méthode de mesure précise, on arriverait à déceler dans certains liquides pathologiques mis à notre disposition, la présence de l'alexine seule ou du complexe hémolytique.

Technique. — En 1931, M. Vlès et Mlle Prager (84) avec notre collaboration ont essayé de trouver une relation entre les points isoélectriques du sérum sanguin et son pouvoir alexique. Ce dernier a été déterminé par la réaction classique d'hémolyse qui a été mesurée par voie spectrophotométrique: le pourcentage de l'hémolyse était donné par le rapport du cologarithme I/I_0 d'une dilution donnée, à celui d'un témoin spectral présentant le maximum de l'hémolyse et obtenu par un laquage de la même quantité d'hématies de Mouton dans de l'eau distillée complétée à 3 cm^3. Le pouvoir alexique du sérum était exprimé par l'inverse de la concentration du sérum alexique, qui dans ces conditions produit 95 % d'hémolyse. Pour étudier l'alexine et l'hémolyse naturelle dans les liquides céphalo-rachidiens divers nous nous sommes servi

aussi de la méthode spectrophotométrique [1]). Nous avons exprimé le taux de l'alexine et de l'hémolysine contenues dans les liquides examinés par le pourcentage de l'hémolyse, qu'on a déterminé par le rapport du colog. I/I_0 (sur la seconde bande de l'oxyhémoglobine) d'une dilution donnée à celui d'un témoin spectral. Nous avons comparé ensuite le pourcentage de l'hémolyse trouvée dans les tubes contenant de l'alexine et de l'hémolysine normale avec celui obtenu dans les tubes témoins sans alexine et sans addition d'hémolysine. Le nombre de cas examinés est le suivant:

N° 1, 6, 7 et 8: Paralysie générale; n° 2: Ethylisme chronique; n° 3: Méningite tuberculeuse; n° 4: Paraphrénie; n° 5: Démence alcoolique; n° 9: Hydrocéphalie; n° 10: Méningite séreuse; n° 11: Normal (?).

On trouvera plus loin dans un tableau synoptique l'âge, le sexe et les réactions sérologiques de chaque cas examiné.

La marche de chaque expérience fut la suivante. Le liquide céphalo-rachidien retiré du malade est mis en glacière jusqu'au moment de la mesure (4 à 30 h.), après avoir séparé une partie pour les dosages de laboratoires. On prend d'autre part des hématies de sang de Mouton défibriné qu'on centrifuge et qu'on lave 3 fois avec de l'eau physiologique. On prépare ensuite à partir de celles-ci une suspension globulaire dans de l'eau physiologique dans le rapport 1,5/20 de façon à obtenir, en laquant 0 cm^3 5 de cette suspension M dans 2 cm^3 5 d'eau distillée, un témoin spectral dont l'hémolyse donne un colog. I/I_0 vers 1,25. On prend 4—5 tubes et on met dans chacun d'eux, pour un total de 3 cm^3, des proportions de solutions différentes indiquées dans un exemple de mesure ci-dessous.

---

[1]) Les mesures spectrophotométriques ont été effectuées par M. Vlès à qui nous adressons ici notre gratitude et notre grande reconnaissance.

Exemple d'une mesure (N° 10. Méningite séreuse)

Tubes	Quantités	Aspect de l'hémolyse	Colog I/I_0	Hémolyse %
1er tube) *Alexine*	0,5 cm³ M 0,3 „ H 2,2 „ LCR	H. appréciable	0,41	36,3
2e tube) *Témoin* sans L. C. R. (sans alexine)	0,5 „ M 0,3 „ H 2,2 „ Eau physiol.	H. négligeable	0,14	12
3e tube) *Témoin* sans hémolysine anti-mouton	0,5 „ M 2,5 „ LCR	H. négligeable	0,14	12
4e tube) *Témoin chauffé*	0.5 „ M 0,3 „ H 2,2 „ LCR chauffé à 56°	H. négligeable	0,15	12,6
5e tube) *Témoin spectral*	0,5 cm³ M 2,5 „ Eau distillée	H. complète	1,23	100

M étant la suspension préparée des globules de Mouton.
H dilution au 1/10 d'un sérum hémolytique anti-mouton.
LCR liquide céphalo-rachidien.

L'examen direct et la mesure spectrophotométrique de l'hémolyse ont été faits après une demi-heure d'étuve à 37°

Interprétation. — Pour pouvoir conclure sur la présence de l'alexine seule ou du complexe hémolytique (alexine + hémolysine normale) dans un liquide céphalo-rachidien, il faut que le pourcentage de l'hémolyse constaté dans le premier et troisième tubes, soit supérieur à celui observé dans le deuxième et le quatrième tubes.

Les 11 divers cas étudiés par nous par la méthode indiquée, ont donné les résultats suivants, résumés dans le tableau III.

Dans les 4 cas de *paralysie générale,* nous avons trouvé une alexine qui a donné une hémolyse faible ou appréciable dans le premier tube, tandis que les témoins sans alexine (tube 2) montraient une hémolyse nulle ou négligeable. Le complexe hémolytique a été trouvé dans deux cas de paralysie générale seulement. *Nous pouvons dire que l'alexine*

Tableau III

N°	Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Alexine. Aspect et % de l'hémolyse	Témoin sans céphalo-rachidien. Aspect et % de l'hémolyse	Témoin sans hémolysine anti-mouton. Aspect et % de l'hémolyse	Albumine gr. ‰	B. W. du L. C. R.
1	La.	50 ans	♂	Paralysie générale progressive	H. légère 12,8 %	H. négligeable 4,8 %	—	0,50	++
2	Rit.	34 „	♂	Ethylisme chronique	H. légère 11 %	„ 8,2 %	—	—	nég.
3	Jam.	52 „	♂	Méningite tuberculeuse	H. très forte 98 %	„ 8,6 %	H. négligeable 8,6 %	1,0	nég.
4	Heim.	45 „	♂	Paraphrénie	H. légère 16 %	„ 8,8 %	„ 8,1 %	—	nég.
5	Sib.	46 „	♂	Démence alcoolique	H. négligeable 10,5 %	„ 10,8 %	„ 10,8 %	—	nég.
6	Th.	45 „	♂	Paralysie générale	H. trace 10,8 %	„ 8,8 %	„ 10,1 %	—	++
7	Lug.	57 „	♂	Paralysie générale	H. légère 20 %	„ 10 %	H. trace 12 %	—	++
8	Sch.	36 „	♂	Paralysie générale	H. appréciable 39 %	H. trace 20 %	H. appréciable 36 %	0,54	++
9	Pfr.	?	♂	Hydrocéphalie	H. trace 13,3 %	H. négligeable 10 %	H. négligeable 8,9 %	—	nég.
10	Ling.	23 „	♂	Méningite aiguë séreuse	H. appréciable 36,3 %	„ 12 %	„ 12 %	0,22	nég.
11	Thir.	13 „	♂	Normal ? (céphalées)	H. négligeable 8,2 %	„ 7,8 %	„ 7,8 %	0,40	nég.

existe, mais parfois seulement en traces, dans les liquides paralytiques examinés par nous, tandis que l'hémolysine normale y manque le plus souvent.

Dans un cas de *méningite tuberculeuse*, nous avons trouvé une très forte alexine qui a donné 98% d'hémolyse avec une hémolysine normale négligeable (8,6%); notre résultat ne s'accorde pas avec les données de certains auteurs qui y trouvent la présence constante de l'hémolysine normale. Une *méningite séreuse* a aussi montré dans son liquide céphalo-rachidien une alexine appréciable (36,3% d'hémolyse) avec une hémolysine négligeable; un *cas normal* et un cas de *démence alcoolique* n'avaient ni d'alexine, ni d'hémolysine normale. Un cas d'*hydrocéphalie*, un cas de *paraphrénie* et un cas d'*éthylisme* chronique ont donné une légère hémolyse dans le premier tube, ce qui indique la présence de l'alexine en très petite quantité. L'hémolysine naturelle manquait dans ces cas.

Le petit nombre de cas étudiés nous ne permet pas encore de tirer de conclusions générales. Mais, en nous basant sur nos cas, nous pouvons dire que l'alexine est beaucoup plus fréquente dans le liquide céphalo-rachidien pathologique que l'hémolysine naturelle, qui semble souvent manquer même dans les méningites aiguës et dans la paralysie générale.

Conclusions

Le liquide céphalo-rachidien est une humeur qui, comme le sérum sanguin, est capable de présenter des modifications de sa constitution au cours des diverses affections, localisées ou non au système nerveux.

L'étude des céphalo-rachidiens par la méthode des courbes de neutralisation et de coefficient-tampon a montré la présence de bandes d'effet tampon. séparées par des dépressions de faible coefficient-tampon. Dans les 21 cas examinés, nous avons trouvé 4 bandes générales à presque tous les cas et une dizaine de bandes particulières à certaines affections. Les bandes générales sont: A de pH 6,2 (première valence de l'acide carbonique), B de pH 6,6 (deuxième valence de l'acide phosphorique), E de pH 8,6 (corps non identifié par nous) et F de pH 9,3 (probablement composés ammoniacaux). Les 4 cas de *méningite aiguë* ont montré la présence de la bande A" de pH 5,8 avec inapparence de la bande A sur pH 6,2. Il est possible que la présence du corps supportant la bande A" soit en rapport avec l'abaissement du pH, constaté au cours de la méningite aiguë.

Les cas avec un WASSERMANN positif ont présenté la bande F' de pH 9,6.

Le liquide de quelques *sujets concéreux* était toujours clair, transparent, sauf pour un cas de cancer des voies biliaires dans lequel le liquide était jaune-verdâtre. L'albumine dosée était normale dans deux cas sur trois. Les courbes de coefficient-tampon ont tous présenté une bande G de pH 10.

La cataphorèse des liquides céphalo-rachidiens a montré un très faible transport de substances dans les 5 cas de *paralysie générale* malgré un taux relativement élevé de leur albumine. Les points isoélectriques des substances du liquide paralytique varient d'un cas à l'autre. Dans trois cas sur cinq, il y avait seulement un point au-dessous de pH 4.

Dans deux liquides céphalo-rachidiens où il y avait passage visible ou non visible d'éléments sanguins, nous avons trouvé un seul point isoélectrique au-dessus de pH 7,5 avec un très fort transport des flocons.

La recherche de l'alexine et de l'hémolysine normale dans les divers liquides, nous a montré un manque complet de ces deux éléments dans un liquide *normal*, et une forte alexine dans deux cas de *méningite aiguë*, avec manque complet de l'hémolysine normale. Dans 5 cas de *paralysie générale* nous avons constaté une faible alexine avec absence fréquente de l'hémolysine normale.

VU :

Le Président de thèse :

P. MERKLEN

VU :

Le Doyen de la Faculté :

P. MERKLEN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Strasbourg, le 8 Juin 1933

Le Recteur de l'Académie

Président du Conseil de l'Université :

J. DRESCH

Bibliographie

1. Quincke. — Ueber Lumbalpunktion. — *Berlin. Klin. Wochenschrift,* Nr. 41, 1895.
2. Widal, Sigard et Ravaut. — Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours de quelques processus méningés chroniques. — *Gaz. hebd. de Méd.,* vol. 7, 17, 1901.
3. Mestrezat, William. — Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. — *Thèse de* Montpellier, 1911.
4. Fuchs et Rosenthal. — *Verh. Gesell. Deutscher Naturforscher und Aerzte,* 76, II, 1904.
5. Levinson. — The hydrogen ion concentration of cerebrospinal fluid. — *Journ. infect. Dis.,* t. XXI, 1917.
6. Ylpö. — *Zeitschr. f. Kinderheilkunde,* t. XIV, 1916 et t. XVII, 1928.
7. Parsons et Scherrer. — The acide base équilibrium in the cerebrospinal fluid. — *Journ. of Physiol.,* t. LIV, 1920.
8. Meier Kl. — Ueber die aktuelle Reaktion des Liquor cerebrospinalis. — *Bioch. Zeitschr.,* 124, 137, 1921.
9. Schæffer et Schmidt. — Die Chinhydronelectrode bei klinischen pH-Messungen. — *Bioch. Zeitschr.,* 156, 63, 1925.
10. Shinoya T. — A study of the ultraviolett absorption spectra of cerebrospinal fluid. — *Am. Journ. of the med. Sciences,* vol. 167, n° 5, 1924.
11. Veraguth et Opitz. — *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde,* vol. 84, 1925.
12. Kafka. — Die Zerebrospinalflüssigkeit. — Leipzig und Wien, 1930.
13. Kral, Stary et Winternitz. — Ueber die Verteilung der Elektrolyten auf Serum und Liquor cerebrospinalis. — *Zeitschr. f. exp. Med.,* vol. 68, 1929.
14. Haurowitz, F. — *Hoppe Seylersche Zeitschr.,* vol. 128, 4-5, 1923.
15. Fontecilla et Sepulveda. — Le liquide céphalorachidien. — Paris, 1921, Maloine.
16. Bernhardt A. — The uric acid content of spinal fluid. — *Proc. of the New-York pathol. Soc.,* vol. 23, p. 18, 1923.
17. Claude H., Masquin P., Dublineau J., Bonnard — Recherches sur les polypeptides du sang et du liquide céphalo-rachidien dans quelques psychoses alcooliques. — *Presse Médicale,* n° 97, 1932.
18. Gædertz et Wittgenstein. — Der Milchsäuregehalt im Liquor cerebrospinalis. — *Bioch. Zeitschr.,* 137, 145, 1927.
19. Thomas P. et Maftei E. — Sur la présence d'acétaldéhyde dans le liquide céphalo-rachidien. — *C. R. Soc. Biol.,* t. 94, 1926.
20. Thunberg. — *Americ. Journ. Physiol.,* 90, 1929.
21. Nitzescu et Georgescu. — La teneur en acide citrique de quelques liquides animaux (liquide céphalo-rachidien, humeur aqueuse, liquides folliculaire et amniotique). — *C. R. Ac. Sc.,* t. 190, n° 22, 1930.

22. Abderhalden et Buadze. — *Fermentforschung*, vol. 10, p. 111, 1928.

23. Trendelenburg P. — Die Sekretion des Hypophysenhinterlappens in der Zerebrospinalflüssigkeit. — *Klin. Wochenschr.*, 1924.

24. Collin R. — Colloïde hypophysaire et liquide céphalo-rachidien. — *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. 94.

25. Mestrezat et van Caulaert. — Présence de la sécrétion hypophysaire dans les liquides de ponction haute. — *C. R. Soc. biol.*, t. 95, 28, 1926.

26. Van Caulaert, Aron et Stahl. — Sur la présence de l'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, etc. — *C. R. Soc. Biol.*, t. 106, p. 607, 1931.

27. Daniel, Crainicianu et Mavrodin. — Contribution à l'étude des hormones du liquide céphalo-rachidien. — *C. R. Soc. biol.*, t. 110, p. 1139, 1932.

28. Kafka. — Hämagglutinine im Liquor. — *Abteilung des ärztlichen Vereins*, Hamburg, April 1913.

29. Aronovitsch G. D. — *Zeitschr. f. Imm. Forschung und exp. Therapie*, vol. 49, 5, 1926.

30. Brinkmann. — *Zeitschr. f. Imm. Forschung*, vol. 65, 1926.

31. Kafka. — Ueber das «Mittelstück» Phänomen der Lumbalflüssigkeit. — *Klin. Wochenschr.* I, Nr. 51, 1922.

32. Gœckel M. — Beiträge zur Serologie des Liquor cerebrospinalis. — *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, vol. 79, 1922.

33. Banchieri E. M. — Ricerche sul complemento emolitico dell' uomo. Nota III. — *Pathologie, An.* 15, n° 6, 1923.

34. Herman E. et Halber W. — Etude des isoagglutinines et de la sédimentation des globules rouges dans le liquide céphalo-rachidien. — *C. R. Soc. biol.*, t. 91, n° 30, 1924.

35. Marie A. C. — De quelques propriétés biologiques du liquide céphalo-rachidien. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. XLIX, n° 4, 1932.

36. Meyer. — *Cité in* Kafka: Die Cerebrospinalflüssigkeit, 1930.

37. Riser. — Le liquide céphalo-rachidien. Paris, 1929, Masson.

38. Weil et Kafka. — Weitere Untersuchungen über den Hämolysin-Gehalt der Zerebrospinal-Flüssigkeit bei akuter Meningitis. — *Med. Klin.*, 34, 1911.

39. Bessemans et Thiry. — Vitalité du tréponème pâle et le pH céphalo-rachidien des paralytiques généraux. — *C. R. Soc. biol.*, t. 112, 12, 1933.

40. Boas et Neve. — *Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psych.*, 15, 1913.

41. Jacobowsky. — Liquorstudien bei progressiver Paralyse. Upsala, 1929.

42. Eskuchen K. — Der Liquorcerebrospinalis bei Encephalitis epidemica. — *Zeitschr. f. d. Ges. Neurol. u. Psych.*, 76, 5, 1922.

43. Greenfield et Carmichael. — The cerebrospinal fluid in clinical diagnosis. — London Macmillan et Co, 1926.

44. Kafka. — Der Liquor der Schizophrenen. — *Psych. Neurol. Wochenschr.*, 30, 28, 1928.
45. Jacobi et Winkler. — *Verh. der 19. Jahresversammlung der Gesellsch. Deutscher Nervenärzte*, vol. 3, 1929.
46. Patherson et Levy. — The spinal fluid in epilepsy. A study of 50 cases. — *Arch. of Neurolog. a. Psych.*, 15, 3, 1926.
47. Singer et Woldrich. — Zur Frage der Meningealen Permeabilität. — *Med. Klin.*, 1929.
48. Planques, Riser et R. Sorel. — La pression rachidienne chez les hypertendus artériels. — *Presse Médicale*, avril 1933.
49. Reiche. — Befunde im Liquor spinalis bei inneren Erkrankungen. — *Zeitschr. f. Klin. Med.*, vol. 110, 1929.
50. Thompson, Silveus et Dailey. — Zerebrospinal-Flüssigkeit bei Myxoedem. — *Arch. Int. Med.*, vol. 44, 1929.
51. Reding. — Le terrain cancéreux et cancérisable. Paris, Masson, 1932.
52. Demme. — Liquorbefunde bei akuten Infektionen. — *Zeitschr. f. d. Ges. Neur.*, vol. 54, 1929.
53. Plate. — *Münchn. Med. Wochenschr.*, 1923.
54. Legry et Duvoir. — Réaction méningée au cours de deux cas d'intoxication par l'oxyde de carbone. — *Soc. méd. des hôp.*, 1908.
55. Regan J. et Gath. et Brickhouse Wilson. — *Amer. Journ. of disease of children*, 25, 1923.
56. Hallez. — Les modifications du liquide céphalo-rachidien au cours des paralysies dyphtériques. — *Paris Méd.*, 12, 6, 1922.
57. Starkenstein E. — Fleckfieberstudien. — *Wiener med. Klin. Wochenschr.*, 1907.
58. Lefrou et Duzilleau. — Etude de liquide céphalo-rachidien, considéré dans les rapports avec l'évolution et le traitement de la maladie du sommeil. — *Ann. Inst. Pasteur*, 26, 1922.
59. Rabeau. — Contribution à l'étude des albumines du liquide céphalo-rachidien en particulier de la syphilis. — *Thèse de* Paris, 1921.
60. Strickler et Brown P. — Spinal fluid findings in pemphigus etc. — *Arch. of Dermat. and syphilis.*, 12, 1, 1925.
61. Windisch. — *Wochenschr. f. Brauerei*, p. 26, 1921.
62. Van Laer. — La réaction du milieu, son rôle en brasserie. — *Chimie et Industrie*, vol. 14, n° 4, 1929.
63. Koppel N. et Spiro K. — *Bioch. Zeitschr.*, 65, 1914.
64. Moser H. — *Kolloïdchemische Beihefte*, t. 25, p. 369.
65. Reiss P. et Vellinger E. — Le pouvoir tampon des substances musculaires. — *C. R. Soc. biol.*, t. 95, p. 704, 1926.
66. De Caro. — Pottere «puffer» del succo musculare e puncto isoelectrico de la mioproteine. — *Boll. Soc. Ital. Biol.*, 3, 1928.
67. Gex M. — Les variations du coefficient-tampon des sérums humains en fonction du pH. — *C. R. Soc. biol.*, t. 97, p. 1564, 1927. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 194, p. 316, 18 janvier 1932.

68. Mancini. — Etude de quelques propriétés physico-chimiques (courbe de neutralisation et de coefficient-tampon, indice de réfraction) des transsudats et exsudats de l'organisme humain. — *Arch. Phys. biol.*, t. VIII, 3-4, 1930.
69. Bratasano. — *C. R. Soc. biol.*, t. 104, 15, 1930.
70. J. Roche. — *Arch. Phys. biol.*, VII, 3, 1929.
71. J. Roche et P. Reiss. — *C. R. Soc. biol.*, t. 103, 1930, p. 1154.
72. Gonçalves. — *Arch. Phys. biol.*, VIII, 1, 1930, p. 5.
73. Marynowska. — *Arch. Phys. biol.*, X, 2, 1933.
74. Rubinstein. — *C. R. Soc. biol.*, t. CXI, n° 2, 1933.
75. Gex M. — *Arch. Phys. biol.*, IX, 2, 1931.
76. Bernstein N. — Notes sur les courbes de neutralisation et de coefficient-tampon du liquide céphalo-rachidien. — *Arch. Phys. biol.*, t. VIII, 1, 1930.
77. Thomas P. — Recherche et dosage de l'ammoniaque dans le liquide céphalo-rachidien. — *Bull. Soc. Chim. de France*, 1913.
78. Vlès F. et de Coulon A. — Sur quelques caractéristiques physico-chimiques de l'organisme normal et pathologique et leur application au problème des tumeurs. — *Strasbourg Médical*, 85e année, t. I, 1927.
79. — Revue des notions actuelles sur un problème de physico-chimie pathologique. Les propriétés des points isoélectriques et du terrain physico-chimique dans l'organisme normal et pathologique, leur application à l'étude des tumeurs. — *Arch. Phys. biol.*, t. VII, n° 5, 1929.
80. Ciuca. — L'alexine et les anticorps de la circulation générale existent-ils dans le liquide céphalo-rachidien. — *C. R. Soc. biol.*, 70, p. 79, 1914.
81. Danielopolu. — Sur la fragilité des hématies du Chien et sur l'action hémolytique du sérum et du liquide céphalo-rachidien. — *C. R. Soc. biol.*, 73, 3, 1918.
82. Benda. — Ueber den Einfluss der Menstruation auf die Permeabilität der Meningen. — *Münchn. Med. Wochenschr.*, Nr. 78, 1925.
83. Bordet. — Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses. — Paris, 1920, Masson.
84. Vlès F., Prager M. et Bernstein N. — Sur les relations entre les points isoélectriques et le pouvoir alexique du sérum humain. — *Arch. Phys. biol.*, IX, 2, 1931.